

MATERIAL FOR DIFFERENTLY MODIFYING THE OPTICAL PROPERTIES OF DIFFERENT CELLS

Serial No.: 10/009,603
Confirmation No.: 4201
Group Art Unit: 3732

Patent number: WO0001350
Publication date: 2000-01-13
Inventor: HAHN RAINER (DE)
Applicant: HAHN RAINER (DE)
Classification:
- international: A61B5/00; A61C19/06; A61K6/00; A61K41/00; A61K49/00; A61B5/00; A61C19/00; A61K6/00; A61K41/00; A61K49/00; (IPC1-7): A61K6/00
- european: A61B5/00P8; A61C19/06B; A61K6/00; A61K41/00W; A61K49/00P4F; A61K49/00P12
Application number: WO1999EP03778 19990601
Priority number(s): DE19981027417 19980619

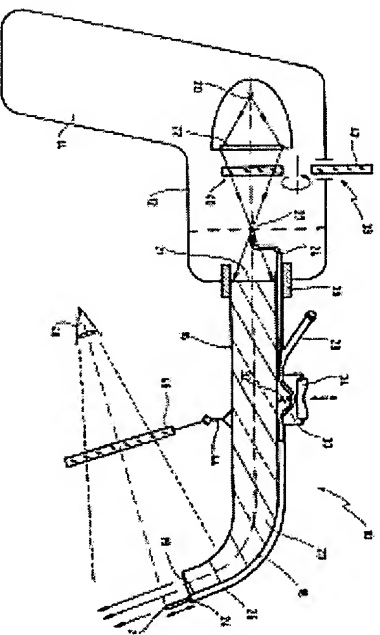
Also published as:
WO9966831 (A3)
WO9966831 (A2)
WO0001350 (A3)
EP1087794 (A3)
EP1087794 (A2)
more >>

Cited documents:
WO9417797
US5422093
WO9507077
WO9639188
WO9809155
more >>

Report a data error here

Abstract of WO0001350

The invention relates to a modification material containing a modification substance which enhances the fluorescence of diseased cells or of bacteria by raising the production of fluorescent intermediate products of metabolism. A basic component of the modification material is dimensionally stable in comparison with water and therefore keeps the modification substance in contact with the tissue area to be examined until a sufficient quantity of modification substance has been metabolized.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 6/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/01350 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Januar 2000 (13.01.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03778 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. Juni 1999 (01.06.99) (30) Prioritätsdaten: 198 27 417.3 19. Juni 1998 (19.06.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: HAHN, Rainer [DE/DE]; Schwabstrasse 11, D-72074 Tübingen (DE). (74) Anwälte: OSTERTAG, Ulrich usw.; Eibenweg 10, D-70597 Stuttgart (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: MATERIAL FOR DIFFERENTLY MODIFYING THE OPTICAL PROPERTIES OF DIFFERENT CELLS (54) Bezeichnung: MATERIAL ZUR UNTERSCHIEDLICHEN MODIFIZIERUNG DER OPTISCHEN EIGENSCHAFTEN UNTERSCHIEDLICHER ZELLEN (57) Abstract The invention relates to a modification material containing a modification substance which enhances the fluorescence of diseased cells or of bacteria by raising the production of fluorescent intermediate products of metabolism. A basic component of the modification material is dimensionally stable in comparison with water and therefore keeps the modification substance in contact with the tissue area to be examined until a sufficient quantity of modification substance has been metabolized. (57) Zusammenfassung Es wird ein Modifikationsmaterial vorgeschlagen, welches eine Modifikationssubstanz enthält, welche die Fluoreszenz kranker Zellen oder von Bakterien verstärkt, indem sie die Produktion von Stoffwechselzwischenprodukten des Stoffwechsels verstärkt, die fluoreszieren. Ein Grundmaterial des Modifikationsmaterials ist verglichen mit Wasser formstabil und hält so die Modifikationssubstanz in Kontakt zu dem zu untersuchenden Gewebebereich, bis eine ausreichende Menge der Modifikationssubstanz verstoffwechselt ist.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidtschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Material zur unterschiedlichen Modifizierung der optischen Eigenschaften unterschiedlicher Zellen, Gerät zum Applizieren eines solchen Materiales, Diagnosegerät zum Bestimmen der optischen Eigenschaften von Zellen, die einem
05 solchem Material exponiert wurden, sowie Gerät zum Bestrahlen von Zellen, die mit solchem Material in ihren optischen Eigenschaften unterschiedlich modifiziert wurden.

=====

10

Die Erfindung betrifft ein Material zur unterschiedlichen Modifizierung der optischen Eigenschaften unterschiedlicher Zellen gemäß dem Oberbegriff des Anspruches 1, ein Gerät zum Applizieren eines solchen Materiales gemäß dem Oberbe-
15 griff des Anspruches 19, ein Diagnosegerät zum Bestimmen der optischen Eigenschaften von Zellen, welche einem solchem Material exponiert wurden gemäß dem Oberbegriff des Anspruches 24 sowie ein Gerät zum Bestrahlen von Zellen, die mit einem solchen Material in ihren optischen
20 Eigenschaften unterschiedlich modifiziert wurden gemäß dem Oberbegriff des Anspruches 30.

Paradontose ist eine verbreitete Krankheit des Zahnhalteapparates. Paradontopathien werden durch in Zahnfleischtaschen lokalisierte (subgingivale) Bakterien verursacht.
25 Es handelt sich dabei teilweise um adhärent an die Zahnwurzeloberfläche gebundene zumeist grampositive Bakterien, die zu Konkrementen (subgingivaler Zahnstein) verkalken, zum anderen um dem Taschenweichgewebe zugewandte nicht
30 adhärente zumeist gramnegative Bakterien, die z.B. im Teil im Taschenfluid motil sind. Gerade diese motilen Bakterien spielen bei der Progression einer Paradontitis eine wesentliche Rolle.

35 Im Zuge der Progression der Paradontitis können die Bakterien das Taschenepithel durchwandern und in das subepitheliale Bindegewebe eindringen, so daß sie das

- 2 -

entzündliche Infiltrat umgeben. Es kommt zu komplizierten Wechselwirkungen mit der an dieser Stelle massiv etablierten Immunabwehr des erkrankten Menschen, welche durch (Mikro)Negrosen, eitrige Abszesse oder als Reaktion auf die Immunwechselwirkung z.B. durch Aktivierung knochenabbauender körpereigener Zellen zum Verlust von parodontalem Stützgewebe und Ausbildung bzw. Vertiefung einer Zahnfleischtasche und/oder der Retraktion der Gingiva-
05 weichgewebe führt. Besondere Bedeutung kommt dabei Prozessen zu, die in der Tiefe der Tasche oder im Problembereichen wie z.B. der Wurzelfurkation ablaufen.

Zur Keimreduktion in den Taschen werden bisher mechanische Reinigungstechniken (z.B. Scaling, Kürettagen,
15 Reinigung mit Ultraschallinstrumenten) oder einfache Taschenspülungen empfohlen. Eine systemische Anwendung von Antibiotika ist mit erheblichen Nebenwirkungen belastet, zum einen wegen des breiten Spektrums der ursächlichen Bakterien, zum anderen wegen der Lokalisation
20 der Bakterien außerhalb des Blutkreislaufes. Lokale Anwendungstechniken durch Applikation der Antibiotika direkt in den Zahnfleischtaschen sind in ihrer Wirkung oftmals unsicher, weil die Diffusion in alle Taschenbereiche nicht ausreichend ist oder die Deposition nicht
25 lange genug dauert oder die Höhe der Wirkstoffkombination nicht ausreicht. Daher werden Antibiotika üblicherweise nur als unterstützende Maßnahme zu herkömmlichen zumeist mechanischen Verfahren angewendet.

30 Wegen der komplexen Geometrien der befallenen Parodontien oder Zahnfleischtaschen ist der Zugang zu den kranken Gewebereichen behindert, und die angestrebte Keimreduktion wird oft nicht erreicht. In der Folge kommt es nach unterschiedlichen Zeitintervallen in Abhängigkeit
35 von der zumeist angetroffenen immunologischen Prädisposition des Patienten zu einer Wiederbesiedlung einer zuvor therapierten Tasche mit einem Rezidiv der Erkrankung.

Besonders problematisch ist die Keimreduktion im Bereich des infiltrierten Taschenepithels und des angrenzenden Bindegewebes.

- 05 Vorraussetzung für eine verbesserte Therapie ist zunächst, über den Ist-Zustand der Erkrankung genauere Information zu haben, welche eine bessere Voraussage über die Weiterentwicklung der Erkrankung, insbesondere das Auftreten akuter Erkrankungsschübe gestattet. Bisher kann lediglich
- 10 im nachhinein anhand von Eiterentleerungen aus der Tasche eine zuvor aktive Tasche identifiziert werden. Wenn diese Identifizierung möglich ist, ist jedoch der Verlust des Stützgewebes bereits eingetreten. Neuerdings zur Diagnostik einzelner Bakterien in Zahnfleischtaschen
- 15 eingesetzte Bakterien-Gentests sind teuer und benötigen mehrere Tage zur Auswertung. Aus diesen Gründen eignen sie sich nicht für Routineanwendungen. Auch kann aus derartigen Tests nur auf die Genome der Bakterien zurückgeschlossen werden. Eine Unterscheidung nach Stoffwechsel-
- 20 aktivitäten der Bakterien, die für die Paradontalerkrankung kausal sind, ist aber nicht möglich.

- Die Erfindung widmet sich daher dem Problem, auf einfache Weise, zu geringen Kosten und rasch Information über
- 25 das Ausmaß einer Paradontitis zu erlangen, insbesondere auch Paradontitis im Anfangsstadium sicher erkennen zu können.

- Zur Lösung dieser Aufgabe wird durch die Erfindung ein
- 30 Material zur unterschiedlichen Modifizierung der optischen Eigenschaften unterschiedlicher Zellen (gesundes Gewebe, krankes Gewebe, Bakterien) angegeben, welches zum einen eine die optischen Eigenschaften modifizierende Substanz, zum anderen ein Grundmaterial aufweist, welches unter
- 35 denjenigen Bedingungen, die an den von Paradontitis befallenen Stellen eines Patienten herrschen, mechanisch über einen längeren Zeitraum stabil ist und so an der

- 4 -

gewünschten Stelle die Modifikationssubstanz über einen längeren Zeitraum abgeben kann. Als solche über längere Zeit unter Einsatzbedingungen stabile Grundmaterialien werden viskose Flüssigkeiten, ein Gel, ein flächiges oder
05 dreidimensionales poröses Substrat oder ein in situ erhärtendes Material (z.B. Kunststoffilm) vorgeschlagen.

Materialien, die unterschiedliche Zellen in einer für sie typischen Eigenschaft unterschiedlich beeinflussen, sind
10 auf anderen Gebieten der Medizin bekannt. So werden z.B. radioaktive Tracer zur Erkennung von Krebszellen verwendet, da sie sich aufgrund des höheren Stoffwechselumsatzes in diesen bevorzugt ablagern. Andere Modifikationssubstanzen sind solche, die direkt in den Zellstoffwechsel eingreifen,
15 genauer gesagt in die Porphyrinbiosynthese. Die Verabreichung geeigneter Modifikationssubstanzen, die weiter unten genauer beschrieben werden, führt dazu, daß sich das Fluoreszenzspektrum stoffwechselaktiver Zellen verstärkt. Hierdurch können diese Zellen auch quantitativ
20 und in ihrer räumlichen Verteilung bestimmt werden, und auf diese Information kann dann die Planung der Therapie erfolgen.

Beispiele für ein derartiges Vorgehen sind aus den US-
25 Patentschriften 5 422 093, 5 234 940, 5 211 938 und 5 079 262 ersichtlich. Es geht dabei um die Erkennung und anschließende Behandlung maligner und nichtmaligner Gewebeabnormalitäten unter Einsatz von Aminolävulinsäure. Diese wird in Form einer wässrigen Wirkstofflösung ver-
30 wendet. Regt man die Zellfluoreszenz im violetten Bereich (375 nm bis 440 nm) an, beobachtet man eine rote Fluoreszenz. Durch Verwendung eines Beobachtungsfilters wird das diffus reflektierte blauviolette Anregungslicht ausgeblendet, und man sieht die stoffwechselaktiven Gewebebe-
35 reich rot vor leicht grünlich erscheinendem Hintergrund (Eigenfluoreszenz des gesunden Gewebes).

Die Geschwindigkeitskonstante, mit welcher der Stoffwechsel der Zellen abläuft, macht es erforderlich, daß der Wirkstoff über eine längere Zeit (mindestens 15 Minuten, typischerweise 120 Minuten) im wesentlichen unverändert
05 im Kontakt mit dem Gewebe verbleibt.

Es wurde nun erkannt, daß man die auf einem anderen Gebiet der Medizin entwickelte Technik zur Erkennung kranker Zellen auch auf dem Gebiet der Paradontitis einsetzen kann, wenn man ein Grundmaterial verwendet,
10 welches sich nicht schnell mit Speichel vermischt und somit die Modifikationssubstanz am gewünschten Ort hält. Hierfür kommen erfindungsgemäß in Frage ausreichende Viskosität aufweisende Flüssigkeiten, Gele, flache poröse
15 Substrate wie Gewebe, Vliese und dergleichen oder auch dreidimensionale poröse Substrate, die in ihren Hohlräumen Partikel der Modifikationssubstanz oder eine konzentrierte Lösung derselben aufnehmen können und so die Modifikationssubstanz über einen längeren Zeit-
20 raum verteilt freisetzen. Eine weitere Alternative besteht in in situ erhärtenden Materialien wie Filmbildnern, welche die Modifikationssubstanz an der Oberfläche binden oder einschließen.

25 Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in Unteransprüchen angegeben.

Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 2 gewährleistet zum einen, daß sich das Grundmaterial unter den
30 am Einsatzort auf es einwirkenden Bedingungen stabil bleibt, und darüber hinaus die zu untersuchende Umgebung nicht verändert.

Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 3 erlaubt
35 ein leichtes Applizieren des Materiales, gewährleistet aber trotzdem, daß das Material nach Applizieren im erforderlichen Ausmaße formstabil ist.

- 6 -

Auch die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 4 ist im Hinblick auf gute Formstabilität des Materiales nach Applikation von Vorteil.

05

Die gleiche Wirkung erhält man gemäß Anspruch 5.

Ein Material, wie es in Anspruch 6 angegeben ist, eignet sich besonders gut zum Füllen von Zahntaschen ohne nennens-
10 werte Verdrängung von Flüssigkeit aus den Zahntaschen.
Man kann auf diese Weise den Zustand einer Zahntasche vor Behandlung besonders gut diagnostizieren.

Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 7 gestattet
15 es, zumindest durch dünne Schichten des Materiales hindurch-
zusehen und Anregungslicht durch das Material hindurchzu-
schicken.

Grundmaterialien, wie sie im Anspruch 8 angegeben sind,
20 eignen sich zur in situ Anbringung einer besonders gut
formstabilen Materialschicht.

Verwendet man ein Material gemäß Anspruch 9, so kann man diejenige Zeit, innerhalb welcher das Material am
25 Einsatzort verbleiben muß, zugleich zu Therapiezwecken
verwenden. Typische Zeiten, die zwischen der Applikation des Materiales und der Diagnostizierung der durch das Material modifizierten Zellen liegen, betragen etwa
zwei Stunden. Man erhält in dieser Wartezeit somit auch
30 einen guten Therapieeffekt.

Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 10 ist im Hinblick auf gute Stabilität des Materiales im Mund-
milieu von Vorteil, und durch ein solches Material wird
35 auch bezüglich des pH-Wertes der Ausgangszustand der
zu untersuchenden Zellen bzw. Gewebebereiche nicht nennens-
wert geändert.

- 7 -

Grundmaterialien, wie sie im Anspruch 11 angegeben sind, sind im dentalen Bereich seit langer Zeit erprobt und zeichnen sich durch hervorragende Formstabilität und gute Formanpassung aus. Für Untersuchungen an Gewebebereichen, die gut zugänglich sind, bietet ein solches Material gute Dienste.

Die Weiterbildungen der Erfindung gemäß den Ansprüchen 12 und 13 erlauben das Erkennen kranker Zellen einfach mit dem Auge oder unter Verwendung einer Kamera. Man kann auf diese Weise die Intensität der Erkrankung und die räumliche Verteilung der kranken Gewebebereiche einfach mit dem Auge oder einer Kamera feststellen. Ein solches direktes optisches Bild der Erkrankung ist für das Planen einer Therapie besonders hilfreich.

Mit einem Material gemäß Anspruch 14 kann man leicht zwischen Zellen unterscheiden, die unterschiedliche Stoffwechselaktivität haben, sich im übrigen aber stark ähneln.

Die Beeinflussung des Häm-Stoffwechsels, wie dies im Anspruch 15 vorgeschlagen wird, ist für ein breites Spektrum unterschiedlicher Zellen besonders aussagekräftig und signifikant. Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 15 hat auch den Vorteil, daß derartige Modifikationsmittel von den eingangs angesprochenen anderen Gebieten der Medizin (Erkennung canceröser Gewebe) her zu Verfügung stehen. Die entsprechenden Substanzen können verhältnismäßig preisgünstig synthetisiert werden.

Anspruch 15 und 16 nennen auch bevorzugte spezielle Modifikationssubstanzen.

Durch das im Anspruch 17 angegebene Modifikationsmittel wird der Einbau von Eisen in Protoporphyrin modifiziert,

- 8 -

also in die letzte Vorstufe des Häm.

Anspruch 18 nennt bevorzugte Konzentrationen der Modifikationssubstanz, welche im Hinblick auf ausgeprägte Modifikation einerseits und nicht zu starke Änderung des Zellmilieus vorteilhaft sind.

Ein Gerät, wie es im Anspruch 19 angegeben ist, erleichtert das Applizieren von viskösem oder breiigem Material.

Bei einem Gerät gemäß Anspruch 20 kann man mit der Applikations-Kanüle zugleich die Tiefe einer Zahntasche messen und bei bekannter Zahntaschentiefe ablesen, wie weit die Kanüle schon in die Zahntasche hineinbewegt worden ist.

Bei Verwendung eines Gerätes gemäß Anspruch 21 erfolgt die Zufuhr des Materiales in die Zahntasche so schonend, daß die Ausgangsverhältnisse nur wenig gestört werden.

Mit einem Gerät gemäß Anspruch 22 kann man das Material durch die Gingiva hindurch zu der Tascheninnenfläche benachbarten Gewebebereichen bringen.

Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 23 ist im Hinblick auf eine besonders feinfühliges Materialdosierung von Vorteil.

Ein Diagnosegerät gemäß Anspruch 24 ermöglicht ein Betrachten der durch die Modifikationssubstanz unterschiedlich geänderten Zellen in einer Zahntasche ohne daß die Zahntasche weit geöffnet werden müsste.

Ein Gerät gemäß Anspruch 25 kann automatisch eine Auswertung der Anteile von gesundem und krankem Gewebe bzw. der Intensität des Bakterienbefalles vornehmen.

- 9 -

Bei einem Gerät gemäß Anspruch 26 baut der in die Zahntasche einführbare Arbeitskopf des Gerätes lateral besonders klein. Es kann so auch zum Aufnehmen schmaler Zahnfleischtaschen verwendet werden.

05

Ein Gerät gemäß Anspruch 27 kann den Wurzelhals eines Zahnes und die Innenfläche einer bei diesem liegenden Zahnfleischtasche gleichzeitig messen.

10 Ein Gerät gemäß Anspruch 28 gestattet das sequenzielle Ausmessen einzelner linienhafter Bereiche der zu beurteilenden Gewebeflächen und gewährleistet gleichzeitig, daß die einzelnen linienhaften Bilder automatisch zu einem flächigen Gesamtbild zusammengesetzt werden können.

15

Mit der Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 29 wird erreicht, daß die Lichtwandler und die Bildwandler von den Seitenflächen einer Zahntasche beabstandet gehalten werden.

20

Vom eingangs angesprochenen Gebiet der Behandlung maligner und nichtmaligner Gewebeabnormalitäten ist an sich auch bekannt, daß durch die dort verwendeten in den Porphyrinstoffwechsel eingreifenden Modifikationssubstanzen eine
25 Fotosensibilisierung bevorzugt der kranken Zellen erfolgt. Diese Fotosensibilisierung kann man dazu nutzen, durch intensive Einstrahlung von Licht geeigneter Wellenlänge diese kranken Zellen so zu schädigen, daß sie absterben. Derartige Verfahren werden insbesondere zur Behandlung
30 von Blasenkarzinomen, Hirntumoren oder Mundhöhlenkarzinomen verwendet.

Anspruch 30 gibt ein Gerät an, welches eine in Zahnfleischtaschen erfolgte Fotosensibilisierung von kranken Zellen
35 zu Therapiezwecken ausnützt.

Verwendet man zur Therapie eine flächige Lichtquelle,

so kann man bei einem Gerät gemäß Anspruch 31 gesunde Gewebereiche in der Umgebung eines kranken Gewebereiches gegen das Therapielicht abschirmen und so eine Schädigung dieser Bereiche ausschließen.

05

Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 32 erleichtert zum einen das Anbringen der Maskenteile und stellt darüber hinaus sicher, daß die Maskenteile auch über eine länger andauernde Behandlung korrekt positioniert bleiben.

10

Die Wahl der Wellenlänge des Therapielichte gemäß Anspruch 33 ist im Hinblick auf dessen möglichst effektive Nutzung vorteilhaft.

15 Möchte man Therapielicht durch das offene Ende einer Zahnfleischtasche in die letztere einstrahlen, so hat man zum einen den Nachteil, daß die Zahnfleischtasche während der länger andauernden Behandlung offen gehalten werden muß, was Schmerzen verursacht, zum anderen, daß
20 das Innere der Zahnfleischtasche möglicherweise nicht gleichmäßig bestrahlt wird. Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 34 erlaubt das Zuführen von Therapielicht flächig von der Seite durch die Gingiva hindurch. Damit ist die Gefahr von Schatten im Bestrahlungsbereich
25 ausgeräumt.

Bei einem Gerät gemäß dem Anspruch 35 wird Therapielicht, welches von der zu behandelnden Geweboberfläche oder von dahinter liegendem Gewebe reflektiert wird, ein
30 zweites Mal in die Behandlungszone reflektiert. Hierdurch erhält man eine verbesserte Ausbeute des Therapielichtes.

Mit der Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 36
35 wird erreicht, daß das Therapielicht unter geringen Streu- und Brechungsverlusten den Anwendungsort erreicht.

- 11 -

Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 37 ist bei größeren Bestrahlungsbereichen von Vorteil, da das Therapielicht gleichmäßig verteilt wird.

05 Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 38 bietet den Vorteil, kurzfristig sehr hohe Leuchtdichte und doch im Mittel nur geringer thermischer Belastung der bestrahlten Gewebe.

10 Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 39 ist in Hinblick auf Schutz des applizierten Modifikationsmaterialies gegen störende Umwelteinflüsse von Vorteil.

Ein Gerät gemäß Anspruch 40 kann sowohl als Diagnose-
15 gerät als auch als Therapiegerät eingesetzt werden, wobei zum Umstellen zwischen diesen beiden Betriebsarten nur in den Strahlengang zwischen Weißlichtquelle und Bestrahlungsort gestellte unterschiedliche Filter getauscht werden müssen.

20 Die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 41 ist im Hinblick auf effektives Einkoppeln von Licht in eine Zahnfleischtasche von Vorteil. Dabei braucht die Zahnfleischtasche nicht weit geöffnet zu werden, und durch
25 Bewegen des Lichtabgabeelementes in bezogen auf die Zahnachse zirkulärer Richtung (Umfangsrichtung) kann man ggf. an unterschiedlichen Orten des Wurzelhalses bzw. der Zahntascheninnenfläche auch unterschiedlich starke Bestrahlungen gemäß einer zuvor gemessenen räumlichen
30 Verteilung der erkrankten Zellen durchführen.

Dabei ist die Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 42 dann vorteilhaft, wenn man bei kleiner Abmessung des Lichtabgabeelementes eine größere Bestrahlungsfläche
35 wünscht.

Mit der Weiterbildung der Erfindung gemäß Anspruch 43

- 12 -

werden Berechnungs- und Streuverluste an inneren Grenzfläche, die zwischen dem Lichtabgabeelement und der zubestrahlenden Fläche liegen, klein gehalten.

05 Nachstehend wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf die Zeichnung näher erläutert. In dieser zeigen:

10 Figur 1: einen Ausschnitt aus dem Häm-Kreislauf, anhand dessen die Photosensibilisierung von Zellen erläutert wird;

15 Figur 2: einen axialen Schnitt durch einen Zahn und benachbarte Weichgewebe sowie eine seitliche Ansicht eines Applikators für Material, durch welches eine Fotosensibilisierung kranker Zellen bzw. von Bakterien erfolgt;

20 Figur 3: eine ähnliche Darstellung wie Figur 2, wobei jedoch ein abgewandelter Applikator wiedergegeben ist;

25 Figur 4: einen axialen Schnitt durch einen nochmals abgewandelten Applikator, ähnlich zu demjenigen nach Figur 2;

30 Figur 5: einen axialen Schnitt durch ein Diagnosegerät zum Messen der räumlichen Verteilung kranker Zellen in einer Zahntasche sowie der zugeordneten Auswerteelektronik;

35 Figur 6: einen transversalen horizontalen Schnitt durch den Sensorkopf des in Figur 5 gezeigten Diagnosegerätes in vergrößertem Maßstab;

Figur 7: ein Maskenteil, wie es bei einer pergingivalen Bestrahlung einer Zahnfleischtasche eingesetzt

wird;

05 Figur 8: einen transversalen Schnitt durch eine Licht-
verteilerschiene, wie sie zu Therapiezwecken
eingesetzt wird; und

10 Figur 9: eine Dichthaube, durch welche in eine Zahnfleisch-
eingebrachtes Material zur Modifizierung der op-
tischen Eigenschaften kranker Zelle während
der Einwirkungszeit gegen das Mundmilieu abge-
dichtet wird.

Figur 1 zeigt einen Ausschnitt der Porphyrinbiosynthese
in einer eukaryontischen Zelle. Die fluoreszierende
15 Substanz, welche Zellen mit stärkerem Stoffwechsel (in
der Regel kranke Zellen) von normalen Zellen zu unter-
scheiden gestattet, ist das vor dem letzten Synthese-
schritt vorliegende Protoporphyrin. Eine Erhöhung der
in einer Zelle enthaltenen Menge an Protoporphyrin kann
20 man zum einen dadurch erreichen, daß man durch Erhöhung
der Konzentration des Ausgangsstoffes einer Vorstufe
die Protoporphyrin-Bildung erhöht, oder dadurch, daß
man den Protoporphyrinabbau reduziert, indem man die
Menge des für den letzten Syntheseschritts zur Verfügung
25 stehenden Eisens reduziert. Substanzen, die in diesem
Sinne wirken, werden in den Patentansprüchen und nach-
stehend als Modifikationssubstanzen angesprochen.

Bei dem aus Figur 1 ersichtlichen Teil des Häm-Zyklus
30 stellt die im ersten dargestellten Syntheseschritt mit-
wirkende 5-Amino-Lävulinat-Synthase ein Schrittmacher-
enzym dar. Dies bedeutet, daß dieses Enzym die Gesamt-
geschwindigkeit des nachfolgenden Teiles der Synthese
steuert. Aus diesem Grunde scheiden andere Reaktions-
35 teilnehmer, die nur an in Figur 1 nicht wiedergegebenen
früheren Syntheseschritten teilnehmen, als Modifikations-
substanzen aus. Dagegen sind diejenigen Reaktionsteil-

nehmer geeignet, die an demjenigen Teil der Synthesekette teilnehmen, der zwischen 5-Amino-Lävulin-Säure und Porphyrin liegt (diese Substanzen eingeschlossen).

- 05 Die einzelnen Syntheseschritte sind aus Figur 1 im einzelnen erkennbar, ebenso die an ihnen beteiligten Moleküle. Insoweit kann auf eine detaillierte Beschreibung von Figur 1 verzichtet werden. Hinzuweisen ist noch darauf, daß die 5-Amino-Lävulinat-Synthase durch freies Häm
10 repressiv und durch allosterische Hemmung (also doppelt) in seiner Wirksamkeit gehemmt wird. Proteingebundenes Häm hat dagegen keine solche Hemmfunktion. Auf diese Weise regelt sich der Hämzyklus automatisch. Die Schrittmacherfunktion der 5-Amino-Lävulinat-Synthase ergibt sich aus der ver-
15 gleichsweise kurzen Halbwertszeit von nur 80 Minuten.

Derzeit bevorzugt wird als Modifikationssubstanz das kommerziell problemlos erhältliche synthetisierte 5-Amino-Lävulin-Säure-Hydrochlorid (Merck, Art.-Nr. 124802-0500;
20 L 326102).

Es versteht sich aus den obigen Darlegungen, daß man die Wartezeit zwischen der Applikation der Modifikationssubstanz enthaltenden Materials, die bei Aminolävulin-
25 säure bei ca. 2 Stunden liegt, bis die Diagnostik erfolgen kann, dann verkürzt werden kann, wenn man fortgeschrittenere Stoffwechselzwischenprodukte der Synthese verwendet, z.B. Porphobilinogen, Uroporphyrinogen III oder Koporphyrinogen III. Gut geeignet ist auch Uro-
30 porphyrinogen I oder dessen metabolische Vorstufen, welches zu einer ausgeprägteren Fotosensibilisierung führt und sich daher besonders auch für Therapie Zwecke eignet.

35 Weiter verwendbare Modifikationssubstanzen sind Agonisten und/oder Antagonisten der Enzyme des Stoffwechsels. Zum Beispiel fördert ein Cosynthase-Hemmstoff unter

- 15 -

gleichzeitiger Gabe der Ausgangssubstanzen, z.B. der Amino-Lävulin-Säure, die Bildung des Stoffwechselmetaboliten Uroporphyrinogen I mit nachfolgenden modifizierten Stoffwechselprodukten. Man erhält so eine verbesserte

05 Fotosensibilisierung der Bereiche, welche vermehrt diese Stoffwechselprodukte einlagern.

Als den Abbau des Protoporphyrins beeinflussende Substanzen sind Ferrochelastase-Antagonisten oder Eisenkomplexbildner

10 wie Deferoxamin zu nennen. Diese erhöhen die Menge des in der Fluoreszenz erscheinenden Protoporphyrins bei definierter Zugabe der anderen Stoffwechselvorprodukte (ggf. auch zusätzlich zu einer durch andere Substanzen erhöhten Bildung des Protoporphyrins).

15 Nachdem oben stehend Einzelheiten zu den verwendbaren Modifikationssubstanzen dargelegt sind, wird nachstehend das Grundmaterial näher erläutert:

20 Das Grundmaterial hat die Aufgabe, die Modifikationssubstanz in der Nähe des zu behandelnden Gewebebereiches bzw. der zu modifizierenden Zellen zu halten. Aus diesem Grunde soll erfindungsgemäß das Grundmaterial eine Formstabilität aufweisen. Dabei ist nicht an eine Formstabi-

25 lität im Sinne fester Körper oder aus elastomerem Material gefertigter Körper gedacht, sondern an eine Formstabilität, die besser ist als die von niederviskösen Flüssigkeiten wie Wasser, Alkohol, usw. In diesem Sinne sind formstabile Materialien auch ölähnliche Substanzen oder Gele.

30 Dabei haben hydrophile Grundmaterialien den Vorteil, daß sie sich gut mit dem Zahnhals oder der Tascheninnenseite verbinden, während hydrophobe Materialien schwebend in der Taschenflüssigkeit gehalten werden bzw., wenn es

35 sich um ölähnliche Materialien handelt, die Sulcus-Flüssigkeitsverdrängen können, falls dies erwünscht ist, um nur die an dem Zahnhals bzw. der Innenseite der Gingiva haftenden

Bakterien zu diagnostizieren.

Eine erste Gruppe von geeigneten Grundmaterialien sind Hohlräume aufweisende Substrate. In deren Hohlräumen kann
05 die Modifikationssubstanz selbst oder eine Lösung der Modifikationssubstanz in einem polaren oder nichtpolaren Lösungsmittel aufgenommen werden, wobei man die Viskosität etwa verwendeter Lösungen auf die Struktur der Hohlräume des Substrates und auf die chemische Natur des Substrat-
10 materiales im Hinblick auf die gewünschte Länge der Modifikationssubstanzen-Abgabezeit wählt.

Beispiele für dreidimensionale offenporige Substrate sind z.B. Substrate, welche durch Anordnungen kleiner
15 Röhrchen gebildet sind, Strukturschäume, Sintermaterialien (auch aus organischen Materialien wie PTFE) usw.

Beispiele für flächige offenporige Substrate sind Gewebe, Gewirke, Vliese, Fadengelege.

20 In diese offenporigen Substrate wird die Modifikations- substanz, falls sie in Lösung vorliegt, durch Kapilar- wirkung und/oder Druckeinwirkung eingebaut. Liegt die Modifikationssubstanz in fester Form (z.B. Puder) vor,
25 so kann man sie durch mechanisches Einarbeiten (z.B. Einwalzen mechanisch mit dem offenporigen Substrat ver- binden, wobei sich die Partikel der Modifikationssub- stanz mit dem Substrat mechanisch verhaken. Man kann in Puderform vorliegende Modifikationssubstanz auch mit
30 puderförmigem Grundmaterial verpressen oder unter Verwendung eines Bindemittels verbinden.

Eine zweite Gruppe von Substraten haben eine geschlossene Oberfläche. Beispiele sind Kunststofffolien, z.B. Polyethy-
35 lenfolien. Weitere Beispiele für flächige Substrate sind membranartige Gebilde.

Bei Ihnen kann man das Verbinden der Partikel der Modifikationssubstanz mit der Unterlage unter Verwendung von unter Einsatzbedingungen zumindest vorübergehend bestehenden Klebemitteln vornehmen oder auch ein erweichbares, z.B. aus thermoplastischem Material gefertigtes Substrat kurzfristig aufwärmen, so daß es in einen klebrigen Zustand kommt, und das in Pulverform vorliegende Material der Modifikationssubstanz auf die klebrige Oberfläche blasen. Analog kann man bei anderen Kunststoffmaterialien die Oberfläche des Substrates durch chemisches Anlösen in klebrigen Zustand bringen und dann ebenfalls Puder als Modifikationssubstanz auf die Oberfläche leiten.

15 Eine weitere Gruppe von Grundmaterialien sind wasserlösliche Gele. In diese kann die Modifikationssubstanz, auch in hoher Konzentration eingebaut werden.

Wichtig ist, daß solche Gele nicht vorschnell vor Abgabe der Modifikationssubstanz und vor Ablauf der notwendigen Stoffwechsel-Einwirkzeit aufgelöst und aus einer Zahnfleischtasche herausgespült wird. Das Gel (alle seine Bestandteile außer der Modifikationssubstanz) sollten keine die Stoffwechselaktivität oder Vitalität von Bakterien oder Abwehrzellen beeinträchtigende Wirkung haben.

Es können anorganische Gele (Gelierung durch Zugabe von thixotropen Füllstoffen wie pyrogenes Siliciumdioxid oder Aluminiumdioxid) und/oder organische Gele (z.B. Hydroxyethylcellulosegel etc.) verwendet werden. Auch Substanzen wie modifiziertes Wasserglas sind verwendbar. Bevorzugt sind thixotrope Gele auf (anorganischer) Glycerinbasis.

35 Weitere Grundmaterialien sind in situ erhärtende Materialien, insbesondere lack- oder filmbildende Substanzen, welche die Modifikationssubstanz enthalten und in situ

aufgetragen werden, wo sie einen gegen das Umgebungsmilieu beständigen Film bilden.

Eine weitere Alternative besteht darin pulverförmige
05 Modifikationssubstanz oder eine Modifikationssubstanz-
lösung in einen Mikrobeutel mit permeablen Wänden zu
geben.

Das aus Grundmaterial und Modifikationssubstanz bestehende
10 Modifikationsmaterial enthält die Modifikationssubstanz
in einem Anteil von etwa 0,5 Gewichtsprozent bis hin
zu etwa 50 Gewichtsprozent. Bevorzugt sind Konzentrationen
zwischen 5 Gewichtsprozent und 40 Gewichtsprozent, nochmals
bevorzugt zwischen 10 und 20 Gewichtsprozent.

15 Den oben beschriebenen Modifikationsmaterialien ist
gemeinsam, daß sie ohne zusätzliches Eintragen wesentli-
cher Flüssigkeitsmengen am Einsatzort appliziert werden
können, so daß sie in den Zahnfleischtaschen angefundene
20 motile Bakterien nicht herausspülen und man so die un-
verfälschten Ausgangsbedingungen messen kann. Durch
Diffusion verteilt sich die Modifikationssubstanz gleich-
mäßig in den Zahnfleischtaschen bis hin zum Taschenboden
und in die Interradikulärbereiche. Bei der oben ange-
25 sprochenen Zusammensetzung des Modifikationsmaterials
wird auch das in der Zahnfleischtasche vorliegende Milieu
nicht oder nur wenig beeinträchtigt.

Nachstehend wird nun der Ablauf einer Diagnose näher
30 beschrieben, bei welcher ein Modifikationsmaterial vom
Geltyp verwendet wird.

Bei der Erstdiagnostik eines Patienten im Hinblick auf
eine Paradontalerkrankung oder bei einer Befundkontrolle
35 im Sinne eines Monitoring werden zunächst die Taschentiefen
um die einzelnen Zähne zumeist jeweils an verschiedenen
Stellen und auch im Bereich etwaiger Zahnfurkationen

gemessen. Hierzu wird eine Parodontalsonde verwendet, welche mit definiertem Anpressdruck bis zum Taschenfundus in die Tasche eingeführt wird. Unmittelbar nach dem Entfernen der Sonde werden die Befunde "Blutung auf Sondierung" und "Eiteraustritt" erhoben und mit dem Grad der Entzündung korreliert. Bei diesem klassischen Vorgehen wird der Inhalt der Zahntasche durch das Sondieren geringfügig geändert. Wie man dies vermeiden kann, wird weiter unten noch genauer beschrieben.

Um Inaktivierungen durch Lichtexposition oder Wechselwirkungen mit dem hydrolytischen Gel zu vermeiden, wird das Gel erst kurz vor Anwendung gemischt und mit der Modifikationssubstanz zusammengegeben. Das Gel wird auf einen pH-Wert im leicht sauren bis neutralen Bereich eingestellt, z.B. im Bereich zwischen pH 4,5 und pH 7,5. Als besonders vorteilhaft hat sich eine pH-Einstellung auf etwa 5 erwiesen.

Zur Vermeidung von Inaktivierungen während der Lagerzeit bzw. im Hinblick auf eine Verlängerung der Lagerzeit wird die Modifikationssubstanz getrennt vom Grundmaterial und ggf. in einer Pufferlösung (z.B. Zitratpuffer) aufbewahrt. Eine vorteilhafte Möglichkeit der Aufbewahrung ist die in einer Zwei-Kammer-Patrone, die unmittelbar vor Gebrauch durch Perforation der Zwischenwand zwischen den beiden Kammern aktiviert wird. Dann werden die beiden Komponenten miteinander vermischt, z.B. in einem mechanischen Rüttelmischer, wie er in Zahnarztpraxen vorhanden ist. Alternativ kann in Pulverform vorliegende Modifikationssubstanz auch auf einer sterilen Platte mit dem Grundmaterial gemischt werden und anschließend z.B. mit einer sterilen Spatel in einen Applikator oder Dispenser eingebracht werden. Die letztgenannte Art des Vorgehens ermöglicht es dem Anwender, die Menge der in das Modifikationsmaterial eingearbeiteten Modifika-

- 20 -

tionssubstanz nach seinen jeweiligen Bedürfnissen unterschiedlich zu wählen.

Das so hergestellte Modifikationsmaterial kann dann
05 mit einem stabförmigen Werkzeug in die Tasche eingebracht und dort verteilt werden, vorzugsweise erfolgt die Applikation mit einer Kanüle.

Man läßt dann das Modifikationsmaterial etwa zwei Stunden
10 auf die zu untersuchenden Zellen einwirken. Es wird dort verstoffwechselt, und zwar, wie oben dargelegt, stärker in stoffwechselaktiven Zellen.

Nach dieser Einwirkungszeit wird der Untersuchungsbereich
15 mit ein Anregungslicht (im Fall von 5-Amino-Lävulin-Säure violetterem Anregungslicht) bestrahlt, welches man z.B. durch Ausfiltern den entsprechenden Wellenbereiches aus dem Licht einer Weißlichtquelle (z.B. Halogenlampe, Xenonlampe) erstellt. Unter Verwendung eines imotem liegenden
20 Filters für das Meßlicht wird die vom Anregungslicht erzeugte Fluoreszenz beobachtet, entweder direkt oder unter Verwendung einer Fernsehkamera. Auf diese Weise erhält man die Information über die Menge und Verteilung kranker Zellen in der Zahntasche und damit über das
25 Ausmaß der Paradontitis. Man lernt so, wo besonders betroffene Gewebereiche liegen und kann diese bei der sich anschließenden Therapie in besonderer Weise berücksichtigen.

30 Anschließend werden noch vorhandene Rückstände des Gels und von diesem freigegebene Modifikationssubstanzen aus der Tasche herausgespült.

Ein weiteres Ausführungsbeispiel kann darin bestehen,
35 daß man z.B. Papier mit einer Lösung der Modifikationssubstanz tränkt und das getränkte Papier vorsichtig in die Zahntasche schiebt. Die Modifikationssubstanz

- 21 -

wird dort dann freigegeben und verstoffwechselt. Nach ausreichender Einwirkzeit wird das Papier entfernt und die Fluoreszenz aus der Tasche analysiert.

- 05 In weitere Abwandlung kann man Modifikationsmaterial auch direkt in unmittelbarer Nachbarschaft zum Tascheneingang plazieren. In diesem Fall erhält man bedingt durch das Konzentrationsgefälle der Modifikationssubstanz ein Hineinwandern desselben in die Tasche.

10

Wie oben dargelegt, steht am Anfang jeder Befunderhebung die Bestimmung der Taschentiefe. Diese Bestimmung führt zwangsläufig zu einer geringen Änderung des Tascheninhaltes. Will man eine solche Änderung vermeiden, so

- 15 kann man zu einer Bestimmung der Taschentiefe als letzten Schritt der Befunderhebung vorsehen, muß aber dann unter Umständen auf die Befunderhebung "Blutung auf Sondierung" und "Eiteraustritt" verzichten.

- 20 Aus dem diesem Grunde wird vorgeschlagen, die Messung der Taschentiefe und die Applikation des Modifikationsmaterials in einem Schritt zusammenzufassen. Hierzu versieht man eine Applikationskanüle zugleich mit einer Graduierung, welche die Taschentiefe zu messen gestattet.
- 25 Dies wird nachstehend noch genauer beschrieben.

Nachstehend wird nun der apparative Aspekt der Erfindung näher erläutert, wobei auf die Figuren 2 bis 9 Bezug genommen wird.

30

- In Figur 2 ist mit 10 ein Zahn bezeichnet, der eine Zahnkrone 12 und eine Zahnwurzel 14 aufweist. Mit 16 ist das den Zahn umgebende Zahnfleisch (Gingiva) bezeichnet. Am oberen Ende der Zahnwurzel 14 hat sich zwischen
- 35 Zahnwurzel und Zahnfleisch 16 eine Zahnfleischtasche 18 gebildet. Auf dem Zahnhals hat sich eine Zahnschicht 20 gebildet.

- 22 -

Zwischen einem Abschnitt 22 des Kieferknochens und der Zahnwurzel liegt eine Schicht 24 aus Parodontalfasern.

- 05 In die Zahnfleischtasche 18 ist eine insgesamt mit 26
bezeichnete Kanüle eingeführt, die mit einer Kartusche
28 verbunden ist, in welcher ein Modifikationsmaterial
30 enthalten ist. Zur Verbindung mit der Kartusche 28
trägt die Kanüle 26 ein Befestigungsteil 32, welches
10 mit dem mit 34 bezeichneten Kartuschengehäuse verbunden
ist. Ein spitzer Endabschnitt 36 der Kanüle 26 ist durch
eine Siegelwand 38 des Kartuschengehäuses 34 in das
Modifikationsmaterial 30 eingeführt.
- 15 Durch manuelles Bewegen eines in der Zeichnung nicht
wiedergegebenen Verdrängerkolbens kann man das Modifika-
tionsmaterial 30 durch die Kanüle 26 in die Zahnfleisch-
tasche 18 drücken. Eine ausgebrachte Menge an Modifika-
tionsmaterial 30, die sich in der Zahnfleischtasche 18
20 befindet, ist in der Zeichnung mit 40 bezeichnet.

- Positioniert man die Kanüle 26 so, daß ihr unteres Ende
dem Taschenboden benachbart ist, so kann man an auf
der Außenseite der Kanüle angebrachten Marken 42 gleich-
25 zeitig mit dem Einbringen des Modifikationsmaterials
in die Zahnfleischtasche auch die Tiefe der Zahnfleisch-
tasche messen.

- Zum gleichmäßigen Füllen der ganzen Zahnfleischtasche
30 18 wird die Kanüle bezogen auf die Achse des Zahnes
10 in Umfangsrichtung und unter Aufrechterhaltung der
achsparallelen Ausrichtung der Kanüle in der Zahnfleisch-
tasche 18 bewegt, so daß letztere gleichzeitig gleich-
mäßig mit Modifikationmaterial gefüllt wird und bezüglich
35 der Taschentiefe ausgemessen wird.

Falls gewünscht, kann man dem Modifikationsmaterial

- 23 -

zugleich auch ein Röntgenkontrastmittel beifügen und nachdem Einbringen des Modifikationsmaterialies die Kontur der Zahnfleischtasche 18 durch eine Röntgenaufnahme festhalten.

05

Alternativ kann man gemäß Figur 3 eine kurze dünne und scharfe Kanüle 26 in Verbindung mit einem flüssigen Modifikationsmaterial verwenden und durch das Zahnfleisch 10 16 hindurch das Modifikationsmaterial in die Zahnfleischtasche 16 oder in die dieser benachbarten Bereiche des Zahnfleisches 16 spritzen. Bei dieser Art des Vorgehens bleibt der Inhalt der Zahnfleischtasche 18 unverändert. Durch Diffusion gelangt die Modifikationssubstanz wieder 15 an die Innenfläche der Zahnfleischtasche und an den Tascheninhalt. Das weitere Vorgehen nach dem Einspritzen des Modifiaktionsmaterialies ist wieder gleich, wie oben beschrieben.

20 Figur 4 zeigt ein praktisches Ausführungsbeispiels eines Applikators 44 für höher Viskosität aufweisendes Modifikationsmaterial. Schon unter Bezugnahme auf Figur 2 angesprochene Teile sind wieder mit denselben Bezugszeichen versehen.

25

Die Kartusche 28 hat eine mittige zerstörbare Trennwand 46, welche den Innenraum der Kartusche in zwei Kammern 48, 50 unterteilt, von denen die eine (Kammer 48) das Grundmaterial 52, die andere (Kammer 50) die Modifikationssubstanz 54 enthält. In einer der Kammern (hier 30 Kammer 50) ist eine Kugel 56 enthalten, welche zum Aufbrechen der Trennwand 46 durch Aufschlagen der Kartusche auf einer harten Fläche und zum Vermischen des Inhaltes der beiden Kammern 48 und 50 dient, wie bei Zweikammer- 35 Kartuschen üblich. Am hinteren Ende der Kartusche 28 ist ein Verdrängerkolben 58 wiedergegeben, der mit einer Zahnstange 60 verbunden ist. Diese ist über ein an einem

Gehäuse 62 des Applikators gelagertes Ritzel 64 mit einer weiteren Zahnstange 66 gekoppelt, die in Längsrichtung des Applikatorgehäuses 62 bewegbar an diesem gelagert ist. Die Zahnstange 66 steht mit einem Betätigungsteil 05 68 in Verbindung.

Durch Schieben des Betätigungsteiles 68 in Figur 4 nach rechts nach aufbrechen der Trennwand 46 und Vermischen des Inhaltes der beiden Kammern 48, 50 Modifikationsma- 10 terial durch die Kanüle 26 ausgetragen.

In Abwandlung des oben beschriebenen Ausführungsbeispiels kann man das Betätigungsteil 68 auch direkt mit dem Verdrängerkolben 58 verbinden, wodurch die Betätigungs- 15 richtung des Applikators 44 vertauscht wird.

Die Beobachtung der Fluoreszenz der kranken Zellen bzw. Bakterien kann im Prinzip dadurch erfolgen, daß man die Zahnfleischtasche 18 mit einem geeigneten Instru- 20 ment lokal aufzieht, den gesamten Bereich der Zahnfleischtasche 18 mit dem Anregungslicht von 375 nm bis 440 nm beleuchtet und die rote Fluoreszenz direkt mit dem Auge über eine BeobachtungsfILTER, welches im Bereich des roten Emissionspektrums des fluoreszierenden Proto- 25 porphyrins durchlässig ist, mit dem Auge betrachtet. Durch Bewegen des zum Abspreizen des Zahnfleisches verwendeten Werkzeuges in zirkulärer Richtung werden dann die verschiedenen Abschnitte der Zahnfleischtasche nacheinander inspiziert. Auf diese Weise erhält man ein Bild 30 vom Ausmaß der Paradontitis und von der räumlichen Verteilung der kranken Bereiche. Das in dezentem Grün gesehene Hintergrundlicht erlaubt dabei die räumliche Zuordnung der fluoreszierenden Bereiche zur individuellen Gebißsituation.

35

Falls gewünscht kann man bei diesem direkten visuellen Betrachten der Fluoreszenz das im Roten durchlassende

Beobachtungsfilter in ein Brillengestell einbauen, welches der Arzt trägt oder als Vorsatz vor eine Brille ausbilden. Alternativ kann man das Beobachtungsfilter an einem anderen Teil befestigen, z.B. dem zum partiellen Öffnen der

05 Zahnfleischtasche verwendeten Werkzeug, einem etwa verwendeten Lichtleiter, über welchen das Anregungslicht zugeführt wird oder als elastisches Filter, welches sich unter Adaptation eines Lichtleiters elastisch an die Umgebung anpaßt und somit direkt an der Austrittsstelle

10 des Fluoreszenzlichtes vorgesehen werden kann. Verwendet man zu Beobachtung eine Videokamera, kann das Beobachtungsfilter auf deren Objektiv aufgesetzt sein.

Zum einfachen Beleuchten und Betrachten des Inneren

15 der Zahnfleischtasche kann man auch ein Diagnosegerät benutzen, wie es in Figuren 5 und 6 dargestellt ist. Dieses Diagnosegerät besteht aus einem insgesamt mit 70 bezeichneten Handstück und einer insgesamt mit 72 bezeichneten Versorgungs- und Auswerteeinheit 72, die

20 mit dem Handstück 70 über ein Kabel 74 verbunden ist.

Das Handstück 70 hat ein Griffteil 76, in welchem eine rechteckigen Querschnitt aufweisende Stange 78 verschiebbar gelagert ist. Die Stange 78 trägt einen Flansch

25 80, der in einer Federkammer 82 verschiebbar ist und durch eine Schraubendruckfeder 84 in der Zeichnung nach rechts in eine eingefahrene Stellung vorgespannt ist.

In einer Ausnehmung 86 des Griffteils 76 ist ein Schiebeteil 88 verschiebbar, welches auf seinen beiden Seitenflächen Führungsrippen 90 aufweist, die mit passenden Führungsnuten 92 in den Seitenflächen der Ausnehmung 86 zusammenarbeiten. Das Schiebeteil 88 trägt einen

30 Mitnehmer 94, der mit dem Flansch 80 zusammenarbeitet.

35

Das vordere in Figur 5 links liegende Ende der Stange 78 trägt einen Arbeitskopf 96, der in zur Zeichenebene

- 26 -

von Figur 5 senkrechter Richtung nur geringe Abmessung aufweist, z.B. 0,5 mm bis 1 mm dick ist.

Der Arbeitskopf 96 umfaßt in der Zeichenebene von Figur
05 5 liegende dicht aufeinanderfolgende stabförmige Elemente,
von denen jedes zweite ein aus für das Anregungslicht
transparentem Material gefertigtes Lichtabgabeelement
ist, wovon in der Zeichnung zwei bei 100 bzw. 102 ge-
zeigt sind, und die anderen Zeilen-Bildwandler sind, von
10 denen zwei bei 104 und 106 gezeigt sind. Von diesen weist
der eine mit seiner aktiven Seite nach vorn, der andere
nach hinten.

Beim dargestellten Ausführungsbeispiel liegen die Zeilen-
15 Bildwandler 104, 106 zu beiden Seiten der Lichtabgabe-
elemente 100, 102. In Abwandlung kann man auch nur ein
einziges Lichtabgabeelement vorsehen, das dann zwischen
den beiden Zeilen-Bildwandlern angeordnet ist. Zu beiden
Seiten der durch die Lichtabgabeelemente 100, 102 und die
20 Zeilen-Bildwandler 104, 106 gebildeten Anordnung liegen
stabförmige Spreizelemente 108, 110, die etwas größere
Abmessung in zur Zeichenebene von Figur 5 senkrechter
Richtung aufweisen wie die Lichtabgabeelemente und Zeilen-
Bildwandler, z.B. 0,2 mm größer sind als diese. Auf diese
25 Weise werden auf die Lichtabgabeelemente Zeilen-Bildwandler
beim Verschieben des Arbeitskopfes 96 in einer Zahntasche
einwirkende Kräfte klein gehalten.

Die Lichtabgabeelemente 100, 102 stehen mit Lichtleitern
30 112, 114 in Verbindung, die in die Stange 78 eingebettet
sind und über flexible einen Durchhang aufweisende Licht-
leiterabschnitte mit Anschlüssen eines Steckverbinderteiles
116 verbunden sind.

35 Die Zeilen-Bildwandler 104, 106 sind mit Kabeln 118, 120
verbunden, die sich ebenfalls durch die Stange 78 er-
strecken und über einen Durchhang bildende Kabelabschnitte

- 27 -

mit zugeordneten Anschlüssen des Steckverbinderteiles 116 verbunden sind.

Zur Ermittlung der momentanen Stellung der Stange 78
05 ist ein Stellungsgeber 122 vorgesehen, dessen stabförmiges Eingangsteil 114 mit der Rückseite des Flansches 80 zusammenarbeitet. Das Ausgangssignal des Stellungsgebers 122 wird über einen weiteren Leiter des Kabels 74 auf einen weiteren Anschluß des Steckverbinderteiles 116
10 gegeben.

Die verschiedenen Anschlüsse des Steckverbinderteiles 116 sind über das Kabel 74 mit der Versorgungs- und Auswerteeinheit 72 verbunden. Das Kabel 74 enthält zur
15 Lichtbeaufschlagung der Lichtabgabeelemente 100, 102 zwei Lichterleiter 128, 130, deren Enden an einen Punkt zusammengeführt sind. Dieser ist mit dem Ausgang einer insgesamt mit 132 bezeichneten Anregungslichtquelle verbunden. Diese umfaßt eine Weißlichtquelle 134, die
20 z.B. durch eine Xenon-Kurzbogenlampe gebildet sein kann, einen Doppelkollimator 136, 138 und ein in diesem aufgestelltes Farbfilter 140, welches im Violetten durchläßt.

Das Kabel 74 enthält ferner drei Leiter 142, 144, 146,
25 welche die Ausgangssignale der beiden Zeilensensoren 104, 106 bzw. das Ausgangssignal des Stellungsgebers 122 auf zugeordnete Eingänge eines Rechners 148 geben. Dieser umfaßt u.a. eine CPU 150 und einen Bildspeicher 152.

30 Der Rechner arbeitet grob gesprochen so, daß er die von den Zeilensensoren 104, 106 unter Adressierung eines vom Ausgangssignal des Stellungsgebers 122 abgeleiteten Signales im Bildspeicher 152 ablegt, so daß man durch Bewegen des Arbeitskopfes 96 am Schiebeteil 88 bei unverändert
35 gehaltenem, z.B. an benachbarten Zähnen abgestütztem Griffteil 76, im Bildspeicher 152 ein flächiges Bild von der Außenseite des Zahnhalbes bzw. der Innenseite der

Zahnfleischtasche erhält.

Der Rechner 148 kann ferner unter Berücksichtigung der Anzahl und Intensität von Pixeln, deren Farbe dem Fluoreszenzlicht entspricht, bestimmen, welcher Anteil der ausgemessenen Oberflächen krank bzw. befallen ist.

Der Rechner 148 kann ferner übliche Bildbearbeitung durchführen, um den Kontrast zu verschärfen, den Abbildungsmaßstab zu ändern usw..

Der Rechner 148 kann die ggf. überarbeiteten Bilder auf einem Bildschirm 154 oder einem Farbdrucker 156 ausgeben. Ein Tastenfeld 158 dient zur Einstellung der jeweils gewünschten Bildauswertung.

Man erkennt, daß das in den Figuren 5 und 6 gezeigte Diagnosegerät unter den beengten Verhältnissen in einer Zahntasche ohne nennenswerte Verformung des die Zahntasche begrenzenden Gewebes ein Bild vom die eine Seite der Zahntasche vorgebenden Bereich des Zahnhalses sowie vom die andere Seite der Tasche begrenzenden Teil des Zahnfleisches geben kann.

Bei den oben beschriebenen Ausführungsbeispielen wurde das Modifikationsmaterial dazu verwendet, erkrankte Bereiche über ihre optischen Eigenschaften zu markieren und so eine visuelle Kontrolle derselben zu ermöglichen. Das Modifikationsmaterial kann aber auch für Therapiezwecke eingesetzt werden. Man bringt das Modifikationsmaterial in irgendeiner seiner oben beschriebenen Realisierungsformen wieder an die kranken Stellen. Nach einer Einwirkungszeit von mindestens 60 bis 80 min, vorzugsweise etwa 120 min, sind die kranken Zellen photosensibilisiert, wie oben beschrieben wurde. Man kann nun diese photosensibilisierten Zellen durch intensive Bestrahlung mit Licht so weit schädigen, daß sie absterben. Hierzu

kann man z.B. Weißlicht mit einer Beleuchtungsstärke von $0,3 \text{ W/cm}^2$ über einen Zeitraum von 1 min einwirken lassen, wodurch schon eine signifikante Reduktion vitaler Bakterien in der Zahnfleischtasche erhalten wird, die über
05 Zeiträume von mehreren Wochen anhält.

Durch eine solch intensive Bestrahlung mit Weißlicht werden auch gesunde Gewebebereiche beeinträchtigt, wenn auch nicht so geschädigt, daß sie absterben. Um derartige vor-
10 übergehende Gewebeschädigungen zu vermeiden bzw. kleinzuhalten, kann man bei der Bestrahlung Maskenteile verwenden, die benachbarte gesunde Gewebebereiche abdecken.

Figur 7 zeigt ein derartiges Maskenteil 160, welches schie-
15 nenähnlich ausgebildet ist, so daß es eine Mehrzahl benachbarter Zähne überdeckt. Vorzugsweise ist die Rinne elastisch federnd, so daß das Maskenteil 160 mit einem vor der Zahngruppe liegenden Schenkel 162 der Rinne und einem entsprechenden, hinter der Zahngruppe liegenden Schenkel
20 an der Zahngruppe verrastet werden kann. In dem vorderen Schenkel 162 ist eine die Bestrahlungsstelle definierende Ausnehmung 164 vorgesehen.

Vorzugsweise ist das Maskenteil ein aus Kunststoffolie
25 tiefgezogenes Wegwerfteil, wobei in das Kunststoffmaterial schwarze Pigmente in ausreichender Konzentration eingearbeitet sind, damit das Material Weißlicht gut absorbiert.

In Fällen, in denen eine Gruppe von Zähnen gleichermaßen
30 therapiert werden soll, kann man gemäß Figur 8 eine Verteilerschiene 166 vorsehen, die ebenfalls auf eine Zahngruppe aufgesetzt wird und auf der Innenfläche eine hochreflektierende Schicht trägt. Die Verteilerschiene 166 hat einen vor der Zahngruppe liegenden Schenkel 168
35 und einen hinter der Zahngruppe liegenden Schenkel 169 und ist wieder elastisch verformbar und so auf die Zahngruppe aufclipsbar. Dabei sind die Schenkel nun aber jeweils

nach innen gekröpft, wie bei 170 angedeutet, so daß über den Zähnen ein Licht-Verteilkanal 172 verbleibt. In diesen wird das Therapierlicht von einer oder beiden Stirnseiten her eingekoppelt. Der obenliegende Schenkel-Verbindungs-
05 abschnitt 174 der Verteilerschiene 166 hat eine Mehrzahl von z.B. pyramidenförmigen Erhebungen 174, die ins Innere des Licht-Verteilkanales 172 ragen und deren Höhe vom Ende der Verteilschiene zu deren Mitte (bei beidseitiger Einstrahlung) bzw. vom einen Ende zum anderen Ende (ein-
10 seitige Lichteinstrahlung) zunimmt. Auf diese Weise werden die aufeinander folgenden Zahntaschen gleichermaßen durch einen einzigen Bestrahlungsvorgang bestrahlt.

Bei notwendiger längerfristiger Bestrahlung kann man die
15 zu schützenden der Bestrahlungsstelle benachbarten Gewebereiche zusätzlich durch ein feines Wasserspray oder durch Kühlluft kühlen, um zuweilen vom Patienten bei der photodynamischen Therapie wahrgenommene Schmerzen auszuschließen.

20 Die Verwendung sichtbaren Lichtes erfordert, daß ein freier Zugang zu dem zu bestrahlenden Bereich besteht. Ein solcher muß oft durch Abheben des Zahnfleisches vom Zahnhals geschaffen werden, was für den Patienten unangenehm ist.
25 Wo ein solches Öffnen der Zahntaschen unerwünscht ist, kann man die photodynamische Therapie auch von der Seite durch die Gingiva hindurch vornehmen. Hierzu wird Licht verwendet, welches von der wasserhaltigen Gingiva nicht oder nur wenig absorbiert wird. Infrarotes Licht oder
30 langwelligere elektromagnetische Strahlung wie Mikrowellen erfüllen diese Voraussetzung.

Im Hinblick auf den insgesamt für Diagnose und photodynamische Therapie erforderlichen apparativen Aufbau ist
35 es vorteilhaft, wenn man das gleiche Gerät mit kleinen Abwandlungen einerseits für die Diagnostik, andererseits für die Therapie verwenden kann. Dies ist bei dem in Figur

- 31 -

5 gezeigten Gerät möglich, indem man das Farbfilter 140 gegen ein anderes Farbfilter austauscht, das in einem für die Therapie günstigen Wellenbereich durchlässig ist. In diesem Falle hat man dann auch eine Zuführung des Therapie-
05 rapielichtes direkt zur Behandlungsstelle über die Lichtabgabeelemente 100, 102. Wünscht man die Zeilensensoren 104, 106 vor starker Strahlungseinwirkung zu schützen, wie sie zuweilen bei der photodynamischen Therapie wünschenswert ist, kann man für die Therapie ein abgewan-
10 deltes Handstück verwenden, welches nur Lichtabgabeelemente 100, 102 trägt, die dann in größerer Anzahl vorgesehen sind.

In weiterer Abwandlung des letztgenannten Ausführungsbeispiels kann man die Vielzahl nebeneinander liegender
15 stabförmiger Lichtabgabeelemente 100, 102 usw. durch ein einziges plattenförmiges Lichtabgabeelement ersetzen. Dieses kann dann mit schuppenförmig aufgerauhten Oberflächen versehen sein oder im Volumen mit Streuzentren
20 wie Metallpartikeln, Blasen oder dergleichen versehen sein (diese Maßnahme kann auch bei den Lichtabgabeelemente des Diagnose-Arbeitskopfes 96 vorgesehen werden), um eine omnidirektionale Abgabe von Therapielicht zu gewährleisten. Die Lichtabgabeelemente können auch aus einem für das
25 Therapielicht transparenten elastischen Material bestehen, so daß sich die Lichtabgabeelemente an die Form des Zahnhalbes bzw. der Zahnfleischtasche anpassen können.

Analog kann man in Abwandlung des Ausführungsbeispiels
30 nach Figur 5 auch bei einem Diagnose-Handstück flexible Lichtabgabeelemente 100, 102 und flexible Zeilensensoren 104, 106 verwenden, die sich der Form der Zahnfleischtasche anpassen.

35 Ist bei einem Therapie-Handstück, wie es obenstehend beschrieben wurde, die Abmessung des Arbeitskopfes 96 in Längsrichtung der Stange 78 klein, so werden die verschie-

denen Bereiche der Zahnfleischtasche durch Verschieben des Arbeitskopfes nacheinander bestrahlt. Man kann durch die Bestrahlungsdauer dann dem jeweiligen Erkrankungs-
zustand des gerade bearbeiteten Bereiches der Zahnfleisch-
tasche Rechnung tragen. Wählt man Arbeitsköpfe größerer
Länge, so kann man eine Zahnfleischtasche in einem Vorgang
bestrahlen, kann jedoch unterschiedlich stark erkrankten
Bereichen nicht in spezifischer Weise Rechnung tragen.

10 Sowohl für Diagnose-Handstücke als für Therapie-Handstücke gilt, wenn man Reflexions- und Streuverluste an internen Grenzflächen des Lichtweges zwischen Lichtquelle und zu beleuchtendem bzw. bestrahlendem Bereich der Zahnfleisch-
tasche bzw. des Zahnhalses kleinhält. Hierzu kann man
15 zwischen den Lichtabgabeelementen und den zu beleuchten- den bzw. bestrahlenden Bereichen Kopplungsmedien mit ge- eignetem Brechungsindex vorsehen. Derartige Kopplungs- medien sind z.B. transparente Gele, wie Glyzeringel. Ist die Zahnfleischtasche nach außen abgedichtet, kann man
20 auch Flüssigkeiten wie Wasser verwenden. Auch erhärtende "Gele" oder Kunststoffe wie transparent Polysiloxane kön- nen die Funktion eines Koppelmediums erfüllen.

In weiterer Abwandlung der oben beschriebenen Ausführungs-
25 beispiele kann man dem Modifikationsmaterial und/oder dem Koppelmedium weitere Substanzen zumischen, welche entweder den weiteren Verlauf der Untersuchung begünstigen (z.B. blutstillende Mittel) oder im Hinblick auf Prophylaxe und/oder medikamentöse Therapie von Vorteil sind.

30 Zu nennen sind hier Fluoride, Desinfektionsmittel wie Chlorhexidin, desensibilisierende Substanzen wie Strontium oder Kalium enthaltende Verbindungen, Antiadhäsiva wie Delmopinol oder Triclosan usw. Auf diese Weise kann man die für die Photosensibilisierung benötigte Zeit auch
35 gleich zu Therapie- oder Prophylaxemaßnahmen nutzen.

Bei den oben beschriebenen Ausführungsbeispielen wurden

kontinuierlich arbeitende Lichtquellen verwendet. Es versteht sich, daß man insbesondere im Rahmen der photodynamischen Therapie auch Blitz-Lichtquellen wie Stroboskopleuchten verwenden kann. Dabei kann im Rahmen der photodynamischen Therapie durch Einstellung des Tastverhältnisses zwischen Blitzzeit und Blitzabstand eine etwaige Schmerzreaktion vermindert werden und die Gefahr thermischer Schädigung umliegender gesunder Weich- und/oder Hartgewebe minimiert werden. Derartige Blitz-Lichtquellen können sowohl bei direkter Beleuchtung bzw. Bestrahlung oder auch bei Beleuchtung bzw. Bestrahlung über in die Tasche eingeführte Lichtabgabeelemente oder bei Beleuchtung oder Bestrahlung einer Mehrzahl von Zahntaschen durch eine reflektierende Verteilschiene, wie oben beschrieben, verwendet werden.

Gemäß Figur 9 kann man in eine Zahnfleischtasche 18 eingebrachtes Modifiziermaterial 40 dadurch gegen Mundflüssigkeit und gegen eine Abgabe von Modifikationssubstanz in den Mundraum schützen, daß man das ober offene Ende der Zahnfleischtasche gegen die Mundhöhle mit einer elastischen Schutzkappe 176 abdichtet. Diese kann mechanisch z.B. durch eine Drahtbügelfeder am Zahn 10 oder diesem benachbarten Zähnen angebracht werden, oder durch Unterdruck am Platz gehalten werden, wozu sie einen mit einer Unterdruckquelle verbindbaren Schlauch 180 aufweist.

Oben wurde die Erfindung unter Bezugnahme auf eine photodynamische Diagnostik und unter Bezugnahme auf eine photodynamische Therapie beschrieben. In der Praxis wird man diese Einsatzmöglichkeiten der Erfindung kombinieren mit anderen Paradontaltherapieverfahren, insbesondere mit einer Ultraschalltherapie.

Die erfindungsgemäße photodynamische Diagnostik empfiehlt sich parallel zu jeder herkömmlichen Paradontaldiagnostik, insbesondere bei Verdachtsbefunden einer etablierten mar-

ginalen Parodontitis. Nach Markierung aktiver Läsionen im Fluoreszenzkontrast, wie oben beschrieben, empfiehlt sich eine anschließende photodynamische Therapie, um die Entzündungskorrelate und ursächlichen Bakterien auch in
05 für herkömmliche mechanische Verfahren oder für ein Ultraschalltherapieverfahren unzugänglichen Abschnitten der Zahnfleischtaschen zu erreichen. Unter Einsatz der Erfindung können somit erstmalig auch ins Taschenepithel und ins benachbarte Bindegewebe infiltrierte Bakterien unter
10 vollständigem Verzicht auf Antibiotika und weitgehende Vermeidung systemischer Nebenwirkungen wirksam bekämpft werden.

Nach Abschluß der photodynamischen Therapie (und ggf. nach
15 erneuter Diagnostik) wird anschließend eine herkömmliche mechanische Reinigung oder Spülung der betroffenen Parodontien durchgeführt, bevorzugt eine Ultraschalltherapie durchgeführt. Letztere hat den großen Vorteil, daß mit ihr auch eventuelle Gelrückstände und photodynamisch in-
20 aktivierte Bakterien besonders wirksam aus der Tasche entfernt werden. Auch etwa photodynamisch nicht inaktivierte Bakterien werden durch die ultraschallinduzierten Flüssigkeits-Scherbewegungen, durch Gravitation, durch Wärmeentwicklung oder (im Falle von an Zahn- oder anderen
25 Gewebsoberflächen adhäsiv gebundenen Bakterien) durch mechanischen Abtrag wirkungsvoll entfernt.

Während der bei Parodontalbehandlungen notwendigen Befund-reevaluation kommt die erfindungsgemäße Diagnostik erneut
30 zum Einsatz, wodurch man die Therapieeffekte differenzierter und mit feinerer Auflösung beurteilen kann als mit den bisherigen diagnostischen Verfahren. Dies ist Voraussetzung für eine individuelle Planung der Erhaltungstherapie im Sinne einer (Re-)Infektionkontrolle und
35 Parodontalprophylaxe.

Von der Erfindung kann man auch im Bereich der Diagnostik

von Kariesläsion Gebrauch machen, insbesondere an verdeckten Stellen im Bereich der Fissurenkaries und der Approximalkaries.

- 05 Die Diagnostik erfolgt analog, wie obenstehend für die Paradontaldiagnostik beschrieben. Die Karies verursachenden Bakterien (Streptokokken) sind nämlich ebenfalls stoffwechselaktiv. Ihre Säureproduktion ist Ursache der Karies. Die betroffenen Hartsubstanzoberflächen weisen dagegen
10 keinen Stoffwechsel (im hier relevanten Sinne) auf, weshalb sich gute Kontraste zwischen Bakterien-schichten und Zahnoberfläche ergeben. Teilweise sind hier zwar noch Eigenfluoreszenzeffekte der Zahnhartsubstanz überlagert; diese spielen jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

- 15 Die Applikation des Modifikationsmaterials muß wieder so erfolgen, daß unter den Umgebungsbedingungen die Modifikationssubstanz über eine zur Verstoffwechselung ausreichende lange Zeit an den fraglichen Bereichen der Zahnhartsubstanzoberflächen gehalten wird. Als Grundmaterial eignen sich daher besonders gut lösungsmittelhaltige Lacke, z.B. auf der Basis von Harzen oder Wachs, beispielsweise Kollophonium, Schellack etc. Bevorzugt werden hydrophile Substrate, welche auch unter Speichelzutritt über die
20 zur Verstoffwechselung notwendige Zeit gut an den Zahnoberflächen haften.

- Es können auch zunächst Modifikationsmaterialien, welche hydrophile Gele als Grundmaterial umfassen, aufgetragen
30 werden, wie im Zusammenhang mit der Paradontaldiagnostik oben beschrieben wurde, z.B. Glyzerin-gel. Diese Materialien können dann zur Langzeitstabilisierung am betrachteten Ort mit einem anderen Material überschichtet werden, vorzugsweise einem Lack der oben angesprochenen Art.

- 35 Alternativ eignen sich als Grundmaterialien für die von den Bakterien zu verstoffwechselnden Modifikationssubstan-

zen oder zur Überschichtung primär aufgetragener Modifikationsmaterialien auch Kunststoffe, z.B. Siloxane, Polyether, oder auch Materialien auf Agar-Basis. In Betracht kommt auch ein Schutz des aufgetragenen Modifikationsmaterials durch Anbringen eines Überabdrucks oder durch Aufsetzen einer Isolationsschiene, die das Modellmaterial vom Inneren des Mundraumes trennt.

Die oben beschriebene Verwendung der erfindungsgemäßen Diagnostik für die Karieserkennung erlaubt in kritischen Fällen die Identifizierung einer Initialkariesläsion, insbesondere nach zuvor erfolgter Oberflächenreinigung von adsorbierter Plaque von den betroffenen Zahnoberflächen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Modifikationssubstanz und die Stoffwechselprodukte in Oberflächenrandzonen oder suboberflächliche Zahnhartsubstanzdefekte eindiffundieren, wodurch eine quantifizierbare Diagnostik von Struktureinbrüchen möglich ist. Man erhält so wertvolle Informationen als sicherere Basis für eine Therapieentscheidung. Die quantitative Auswertung der Fluoreszenz-Diagnostik erlaubt insbesondere bei Grenzflächen invasiver Indikationsstellung Verlaufskontrolle im Sinne eines Kariesmonitoring und ggf. auch die Kontrolle therapeutisch induzierter Stagnationen oder Remineralisationen. Auch in dieser Anwendung ist der Einsatz der Videotechnik mit geeigneten Filtern und nachgeordneter Bildauswertung vorteilhaft.

Anders als bei der Paradontalanwendung, bei welcher leicht aus der Zahnfleischtasche herauszuspülende "floating plaque" vorliegt, ist die kariogene Plaque fest an der Zahnoberfläche adhäriert. Zur besseren Infiltration der Modifikationssubstanz in Oberflächendefekte hat sich daher eine Applikation unter Verwendung einer geschlossenen Saugglocke oder einer fluiddicht über den zu untersuchenden Bereich gesetzten Formlöffels bewährt, wobei man dann das Penetrieren des Modifikationsmaterials in die Oberflächen-

defekte durch Wechseldruckbeaufschlagung des Inneren der Saugglocke oder des Abformlöffels unterstützen kann. Man erhält so eine Pumpwirkung, die durch positive und negative Druckspitzen herbeigeführt wird.

05

Mit besonderem Vorteil wird die erfindungsgemäße Kariesdiagnostik auch im Randbereich von Zahnrestorationen verwendet. Erkennt man dort eine beginnende Karies, so kann man durch ggf. durch Wechseldruckbeaufschlagung wie
10 oben beschrieben unterstütztes Eindiffundieren eines Wirkstoffes in undichte und bakteriell besiedelte Randspalten eingegliedelter Zahnrestorationen die Karies im Anfangsstadium wirksam bekämpfen und eine Neuanfertigung der Zahnrestoration vermeiden. Insbesondere Leakage-Phänomene,
15 die eine Neuanfertigung der Zahnrestoration langfristig notwendig machen, können mit der Fluoreszenz-Kariesdiagnostik zuverlässig erkannt werden.

Patentansprüche

=====

- 05 1. Material zur unterschiedlichen Modifizierung der optischen Eigenschaften unterschiedlicher Zellen mit einem Grundmaterial und einer in diesem verteilten Modifikations-
substanz, dadurch gekennzeichnet, daß zur Verwendung in
der Paradontologie das Grundmaterial eine viskose Flüssig-
10 keit, ein Gel, ein flächiges oder dreidimensionales poröses Substrat oder ein in situ erhärtendes Material, insbesondere ein filmbildendes Material umfaßt.
2. Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
15 daß das Grundmaterial bezüglich der unterschiedlichen Zellen und vorzugsweise auch bezüglich des Umgebungsmilieus inert ist.
3. Material nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
20 net, daß es thixotrop ist.
4. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmaterial ein Gel ist und mindestens einen feinen anorganischen Füllstoff umfaßt.
25
5. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmaterial ein Gel ist und ein organisches Verdickungsmittel umfaßt.
- 30 6. Material nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das mit der Modifikationssubstanz versehene poröse Substrat in Pulverform vorliegt.
7. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
35 gekennzeichnet, daß das Grundmaterial transparent ist.

8. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das filmbildende Material einen Lack, ein Harz oder ein Wachs umfaßt.
- 05 9. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich eine Wirksubstanz enthält, z.B. ein Fluorid, ein Desinfektionsmittel, eine densensibilisierende Substanz oder ein Antiadhäsivum.
- 10 10. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es einen pH-Wert von 4,5 bis 7,5, vorzugsweise etwa 5, aufweist.
- 15 11. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Grundmaterial ein dentales Abformmaterial umfaßt.
12. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Modifikationssubstanz eine
20 die Fluoreszenz der Zellen modifizierende Substanz ist.
13. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Modifikationssubstanz eine
25 die Absorption der Zellen modifizierende Substanz ist.
14. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Modifikationssubstanz ein
Stoffwechselprodukt, ein Stoffwechselzwischenprodukt,
ein Stoffwechselmetabolit des Zellstoffwechsels oder
30 ein am Zellstoffwechsel teilnehmendes Enzym oder eine Substanz ist, die an einem zur Bildung einer der vorge-
nannten Substanzen führenden Seiten-Syntheseschritt
teilnimmt.
- 35 15. Material nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Zellstoffwechsel der Häm-Stoffwechsel ist und daß die Modifikationssubstanz eine an diesem Stoff-

wechsel teilnehmende oder diesen beeinflussende Substanz ist, insbesondere Aminolävulinsäure oder eine Eisen inaktivierende Substanz.

- 05 16. Material nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Modifikationssubstanz einen der Ägonisten oder einen der Antagonisten der beim Häm-Stoffwechsel beteiligten Enzyme umfaßt.
- 10 17. Material nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Modifikationssubstanz einen Ferro-Chelastase-Antagonisten oder einen Eisenkomplexbildner umfaßt.
- 15 18. Material nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration der Modifikationssubstanz 0,5 bis 50 Gew.%, vorzugsweise zwischen 5 und 40 Gew.%, wiederum bevorzugt 10 bis 20 Gew.%, beträgt.
- 20 19. Gerät zum Applizieren eines viskosen Modifikationsmaterialies nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Kanüle (26) aufweist, die mit einer das Modifikationsmaterial unter Druck bereit-
- 25 stellenden Materialquelle (28, 58) verbunden ist.
20. Gerät nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Kanüle (26) eine auf ihre freie Spitze bezogene Graduierung (42) aufweist.
- 30 21. Gerät nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Kanüle (26) und die Materialquelle (28, 58) so ausgelegt sind, daß das Material langsam abgegeben wird.
- 35 22. Gerät nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Kanüle (26) dünn und scharf ist.

23. Gerät nach einem der Ansprüche 19 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Materialquelle (28, 58) manuell bedienbar ist und zwischen einem manuell betätigten Be-
05 dienteil (68) und einem auf ein Volumen des Materiales arbeitenden Verdrängerteil (58) ein die Bewegung des Bedienteiles (68) untersetzendes Getriebe vorgesehen ist.

24. Gerät zum Bestimmen der optischen Eigenschaften von
10 Zellen, welche mit einem Modifizierungsmaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 18 behandelt wurden, mit einer Quelle (132) für Anregungslicht und mit einer Beobachtungseinrichtung (96) für von den Zellen zurücklaufendes Meßlicht, dadurch gekennzeichnet, daß die Quelle (132)
15 für das Anregungslicht mit mindestens einem stab- oder plattenförmigen Lichtabgabeelement (100, 102) oder einem geringe Dicke aufweisenden flächigen Lichtabgabeelement gekoppelt ist, welches parallel zur Achse eines Zahns (10) in eine dem Zahn zugeordnete Zahnfleischtasche (18)
20 einführbar ist; und daß die Beobachtungseinrichtung (96) mindestens einen Bildwandler (104, 106) aufweist, der parallel zur Achse des Zahns (10) in die Zahnfleischtasche (18) einführbar ist.

25 25. Gerät nach Anspruch 24, gekennzeichnet durch einen Rechner (148), welcher die Ausgangssignale der Bildwandler (104, 106) im Hinblick auf die Größe von Bildbereichen unterschiedlicher Färbung auswertet.

30 26. Gerät nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Bildwandler (104, 106) Zeilen-Bildwandler sind.

27. Gerät nach einem der Ansprüche 24 bis 26, dadurch
35 gekennzeichnet, daß zwei Bildwandler (106, 108) vorgesehen sind, deren aktive Flächen in entgegengesetzte Richtung weisen.

28. Gerät nach einem der Ansprüche 24 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß ein Arbeitskopf (26) mindestens ein Lichtabgabeelement (100, 102) und mindestens einen
05 Bildwandler (104, 106) trägt und seinerseits verschiebbar von einem Basisteil (76) getragen ist, und daß ein Stellungsgeber (122) vorgesehen ist, welcher die Relativstellung zwischen Arbeitskopf (96) und Basisteil (76) mißt und dessen Ausgangssignal zur Adressierung eines
10 Bildspeichers (152) verwendet wird.
29. Gerät nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß der Arbeitskopf (96) Spreizmittel (108, 110) aufweist, welche Wände einer zu untersuchenden Zahnfleischtasche (18) von den Lichtabgabeelementen (100, 102) und
15 den Bildwandlern (104, 106) abheben.
30. Gerät zum Bestrahlen von Zellen, welche mit einem Modifikationsmaterial gemäß einem der Ansprüche 1
20 bis 18 in ihren optischen Eigenschaften modifiziert wurden, mit einer Therapielichtquelle (132) und Mitteln (128, 130, 100, 102) zum Leiten des Therapielichtes zu den zu bestrahlenden Stellen.
- 25 31. Gerät nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens ein Maskenteil (160) umfaßt, welches zum Abdecken von Gewebebereichen dient, die dem zu bestrahlenden Gewebebereich benachbart sind.
- 30 32. Gerät nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Maskenteil (160) als auf eine Zahngruppe aufsetzbares Schienenteil ausgebildet ist, welches vorzugsweise elastisch auf die Zahngruppe aufrastbar ist.
- 35 33. Gerät nach einem der Ansprüche 30 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß das Modifikationsmaterial so gewählt ist, daß die Wellenlänge des von der Therapie-

Lichtquelle (132) abgegebenen Lichtes in einem Wellenlängenbereich liegt, in welchem die Absorption der einen Zellen erhöht ist.

05 34. Gerät nach einem der Ansprüche 30 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Wellenlänge der Therapiestrahlung so gewählt ist, daß diese das Zahnfleisch durchquert.

10 35. Gerät nach einem der Ansprüche 30 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zum Leiten des Therapielichtes zu den zu bestrahlenden Stellen ein rinnenförmiges Verteilteil (166) aufweisen, welches auf eine Zahngruppe aufstzbar ist und eine reflektierende Innen-
15 fläche aufweist.

36. Gerät nach einem der Ansprüche 30 bis 35, gekennzeichnet durch eine optische Koppelmasse, die für das Therapielicht transparent ist und den Raum zwischen einem
20 Lichtabgabeelement und dem zu behandelnden Gewebereich ausfüllt.

37. Gerät nach Anspruch 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, daß im Inneren des schienenförmigen Verteilelementes
25 (166) lichtstreuende Mittel (174) vorgesehen sind.

38. Gerät nach einem der Ansprüche 30 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß die Therapie-Lichtquelle (132) eine Blitz-Lichtquelle umfaßt.

30 39. Gerät nach einem der Ansprüche 30 bis 38, gekennzeichnet durch Mittel zum Abdichten von appliziertem Modifikationsmaterial gegen die Umgebung.

35 40. Gerät nach Anspruch 24 in Kombination mit Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Anregungslichtquelle und die Therapielichtquelle eine gemeinsame weiße

Lichtquelle (134) und wahlweise in das weiße Licht stellbare Farbfilter (140) aufweist, von denen durch das eine das Anregungslicht und durch das andere das Therapielicht hindurchgelassen wird.

05

41. Gerät nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle mit einem dünnen stabförmigen oder flächigen Lichtabgabeelement (100, 102) gekoppelt ist, welches in eine Zahnfleischtasche in zur Zahnachse paralleler Richtung einführbar ist, wobei es vorzugsweise in hierzu senkrechter Richtung in der Zahntasche verschiebbar ist.

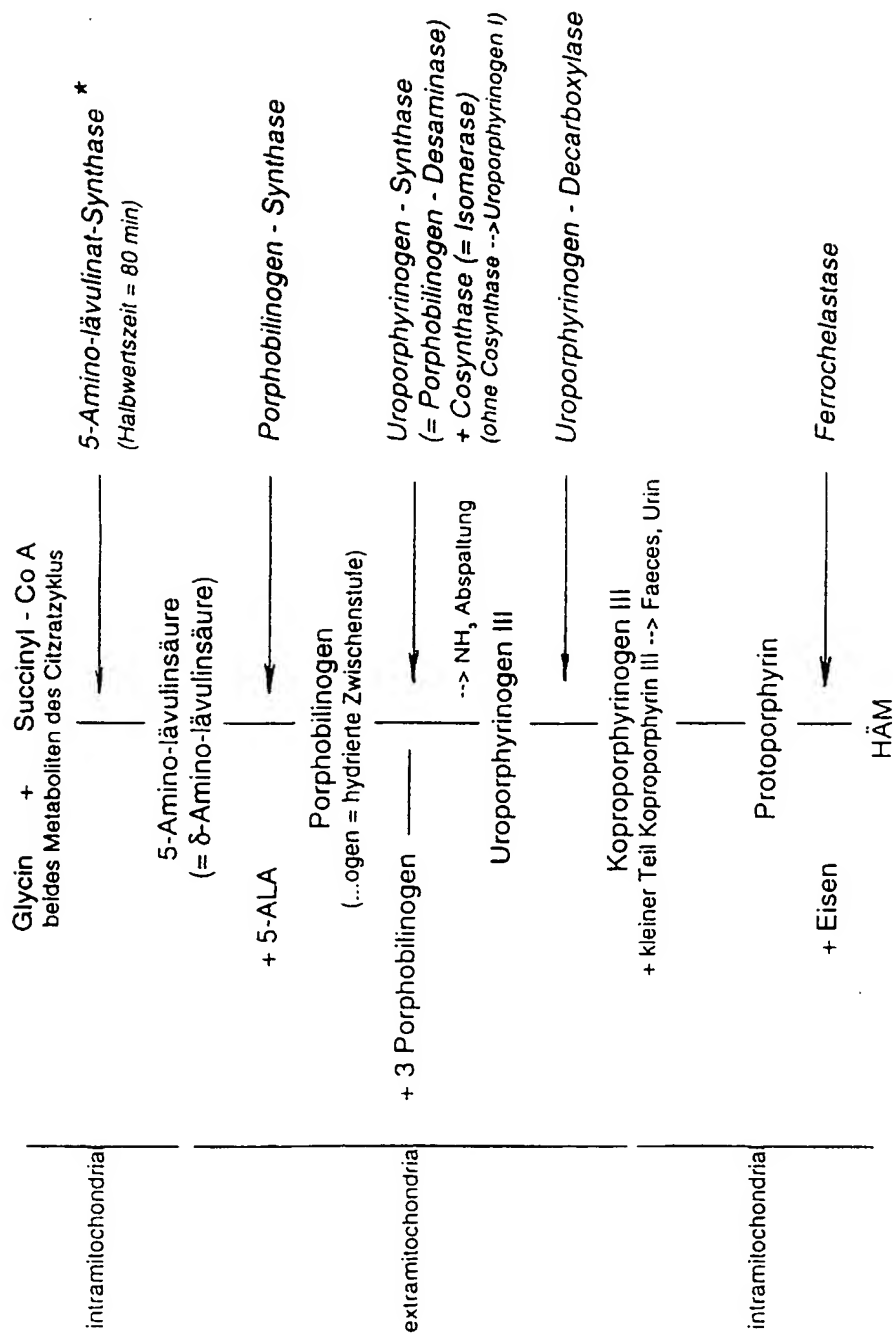
42. Gerät nach Anspruch 40 oder 41, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Lichtabgabeelementes (100, 102) mit einer Vielzahl lichtbeugender oder streuender Mittel versehen ist.

43. Gerät nach einem der Ansprüche 24 bis 42, dadurch gekennzeichnet, daß der Brechungsindex des aus transparentem Material hergestellten Lichtabgabeelementes (100, 102) so gewählt ist, daß Beugungs- und Streuverluste an der Grenzfläche zu in einer Zahnfleischtasche (18) befindlicher Flüssigkeit kleingehalten werden.

25

1/8

Abb. 1 Porphyrinbiosynthese

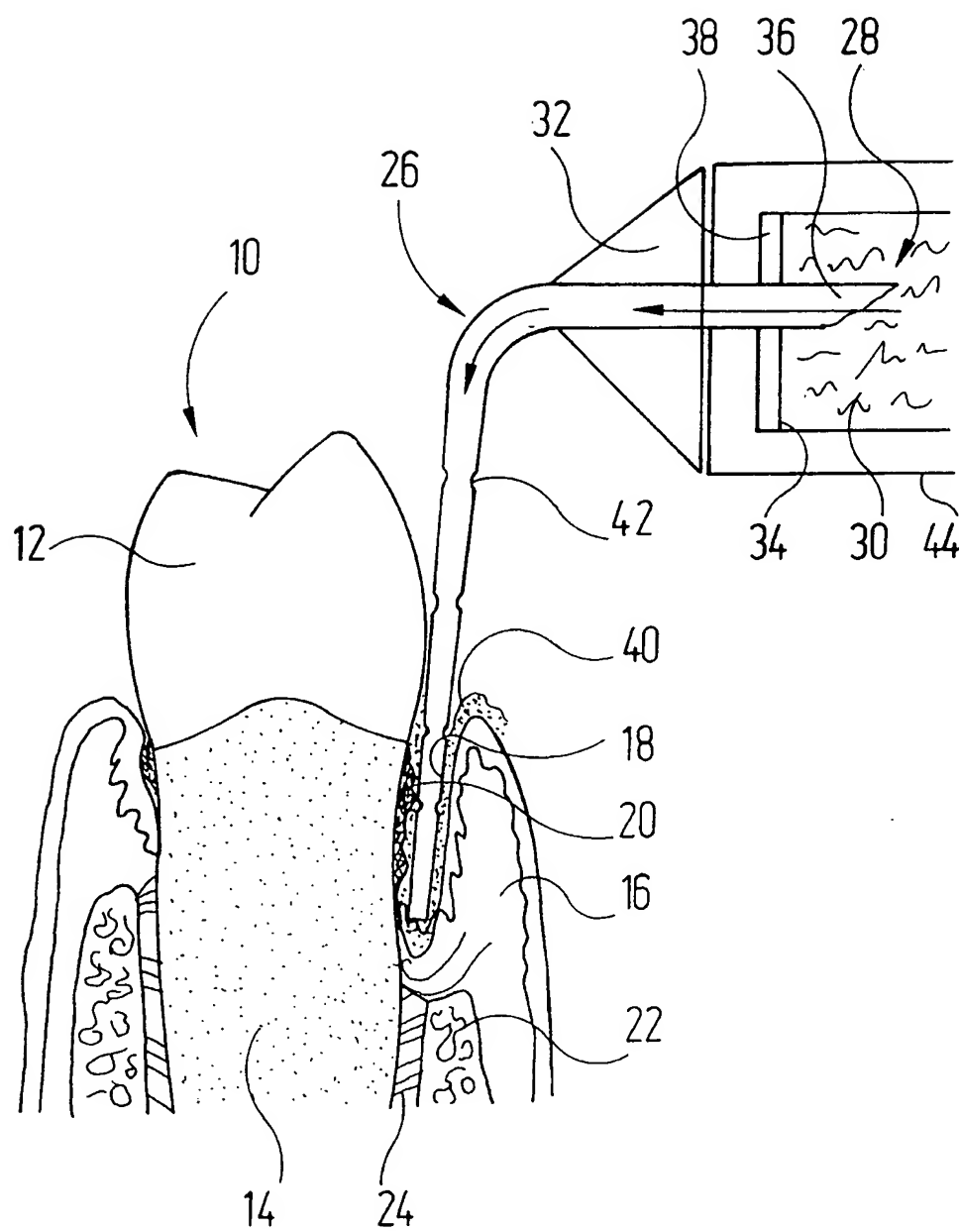


* Schrittmacferenzym = 5-Amino-lävulinat-Synthase, wird durch freies HÄM repressiv und im Sinne eines allosterischen Hemmstoffes gehemmt, während proteingebundenes Häm wirkungslos ist

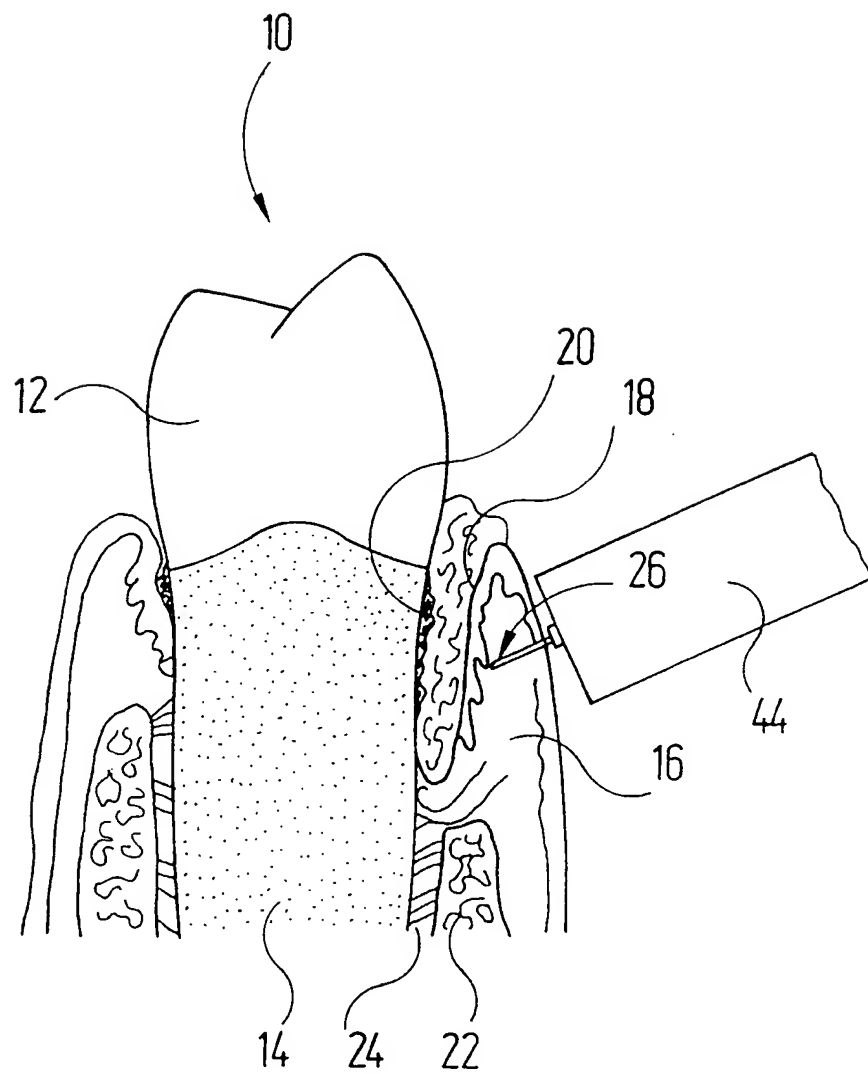
Nebenprodukte der Synthese (→ Faeces, Urin):
 Porphyrine,
 Koproporphyrinogen
 Uroporphyrin

Fig. 1

2/8

Fig. 2

3/8

Fig. 3

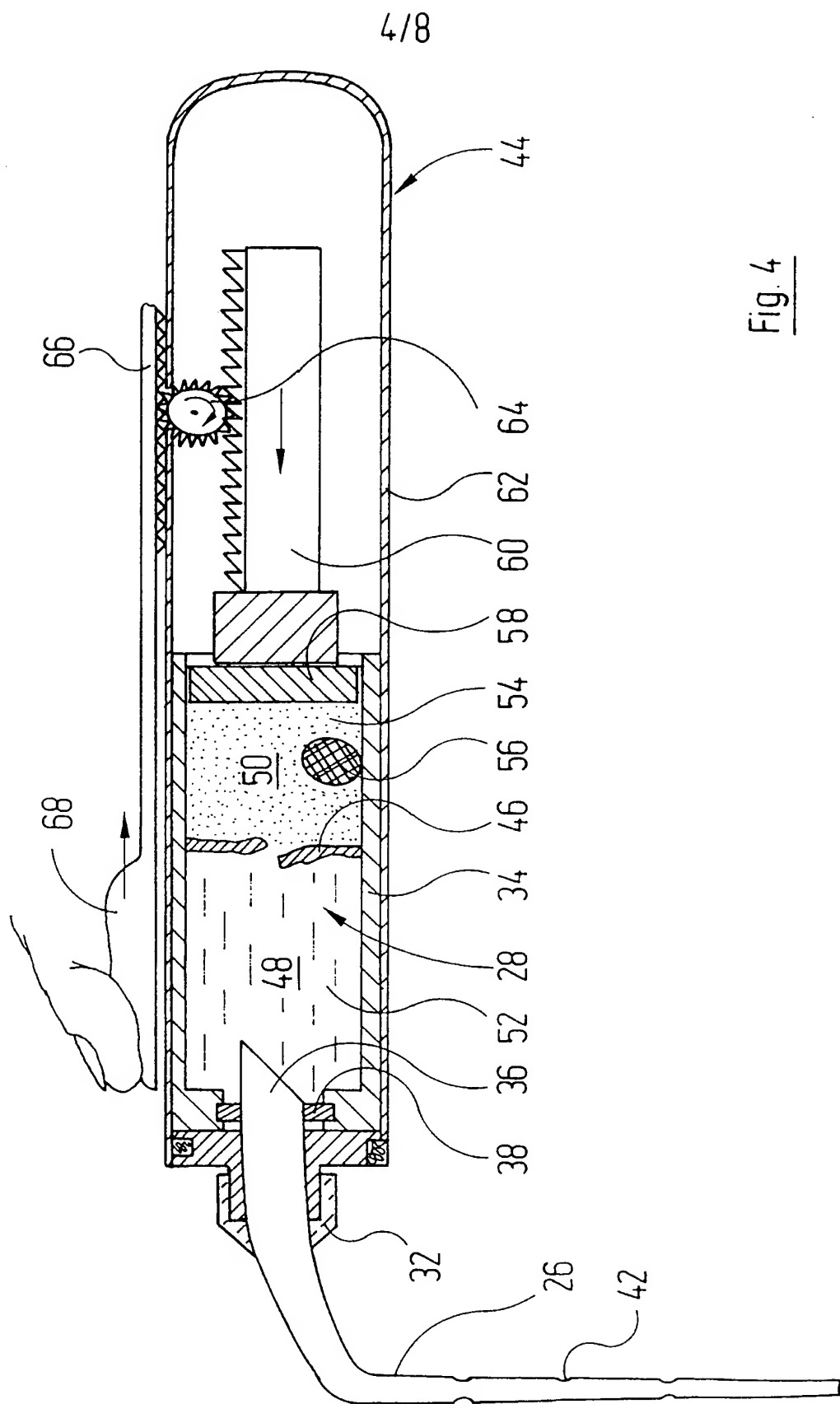


Fig. 4

5/8

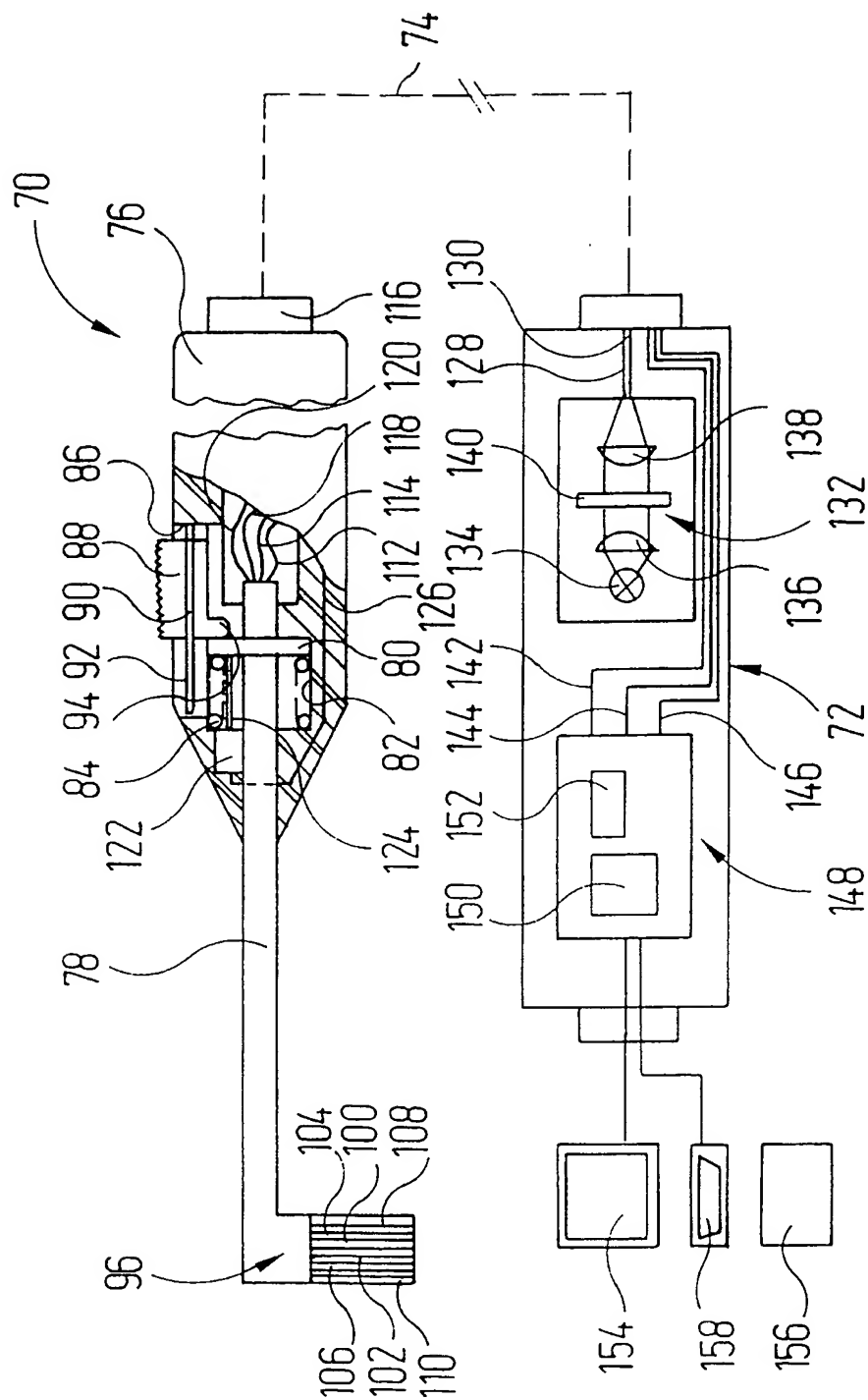
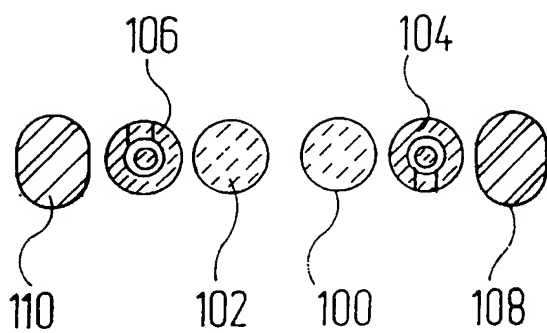
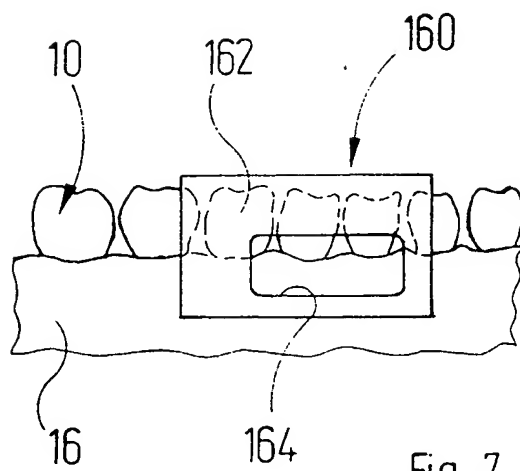
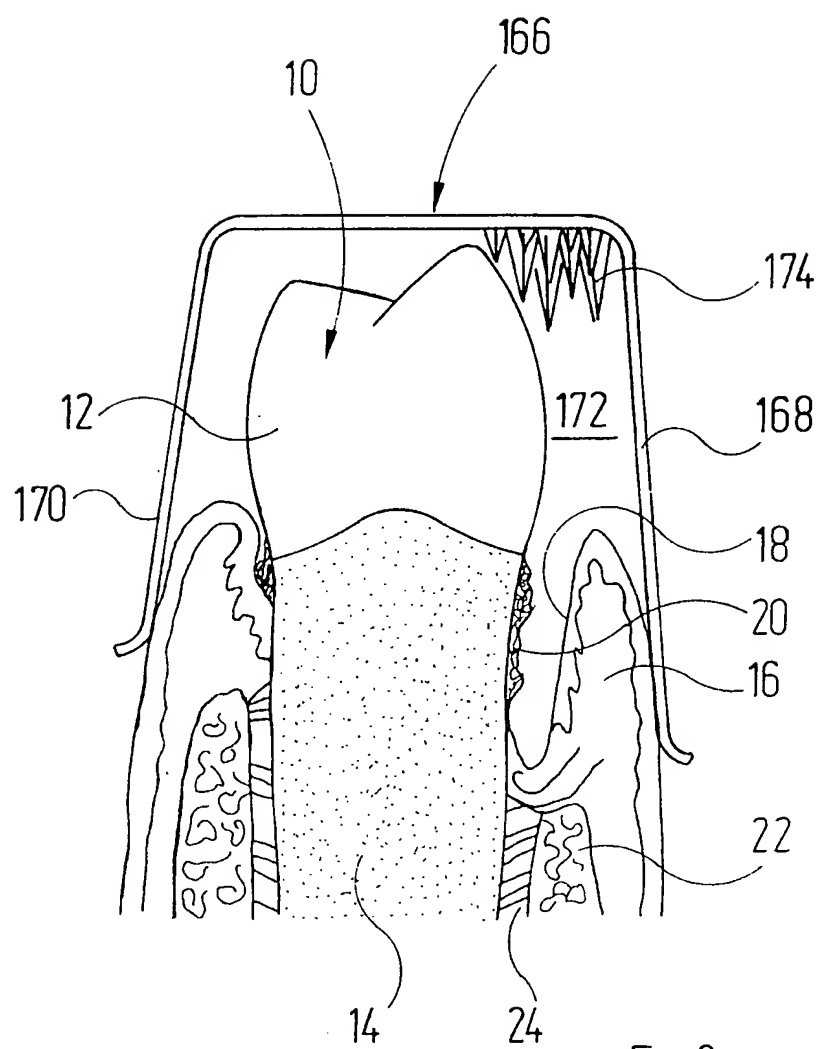


Fig. 5

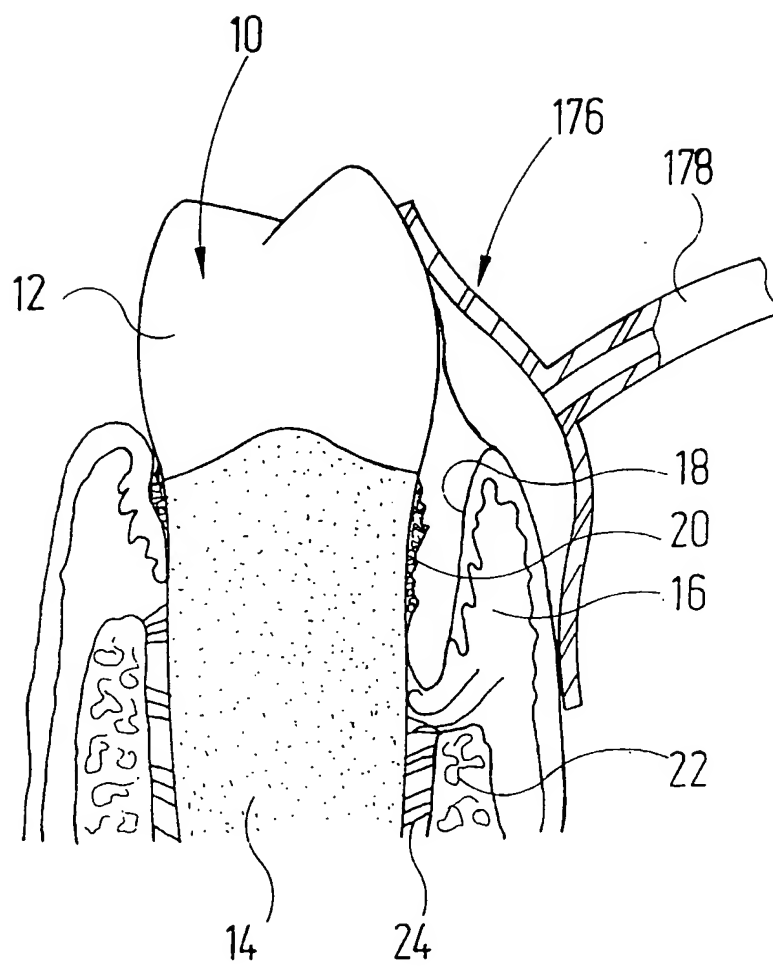
6/8

Fig. 6Fig. 7

7/8

Fig. 8

8/8

Fig. 9

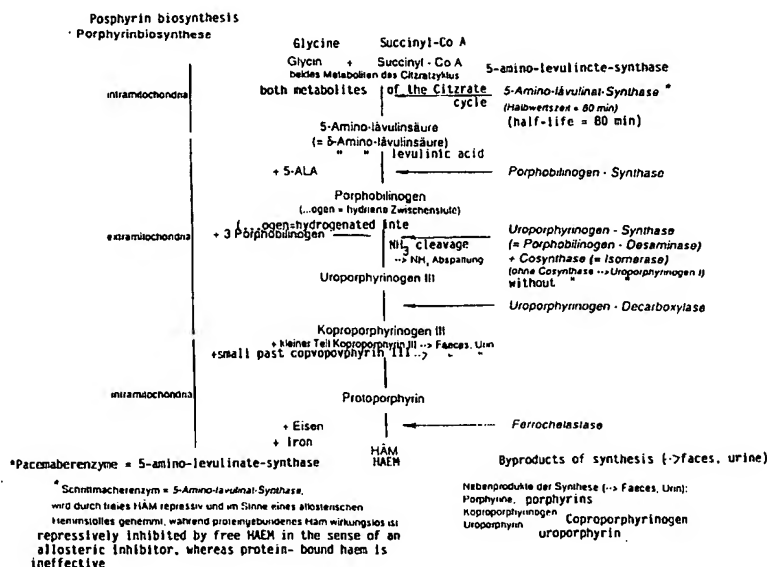


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 49/00, 41/00, 31/195, A61C 17/02, 19/06, A61B 5/00, A61N 5/06		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/01350 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Januar 2000 (13.01.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03778 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. Juni 1999 (01.06.99) (30) Prioritätsdaten: 198 27 417.3 19. Juni 1998 (19.06.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: HAHN, Rainer [DE/DE]; Schwabstrasse 11, D-72074 Tübingen (DE). (74) Anwälte: OSTERTAG, Ulrich usw.; Eibenweg 10, D-70597 Stuttgart (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 22. Juni 2000 (22.06.00)

(54) Title: MATERIAL FOR MODIFYING THE OPTICAL PROPERTIES OF DIFFERENT CELLS, DEVICE FOR APPLYING SUCH A MATERIAL. DIAGNOSTIC APPARATUS FOR DETERMINING THE OPTICAL PROPERTIES OF CELLS AND DEVICE FOR IRRADIATING CELLS

(54) Bezeichnung: MATERIAL ZUR MODIFIZIERUNG DER OPTISCHEN EIGENSCHAFTEN UNTERSCHIEDLICHER ZELLEN, GERÄT ZUM APPLIZIEREN DIESER MATERIALIEN. DIAGNOSEGERÄT ZUM BESTIMMEN DER OPTISCHEN EIGENSCHAFTEN VON ZELLEN. SOWIE GERÄT ZUM BESTRAHLEN VON ZELLEN



(57) Abstract

The invention relates to a modification material containing a modification substance which enhances the fluorescence of diseased cells or of bacteria by raising the production of fluorescent intermediate products of metabolism. A basic component of the modification material is dimensionally stable in comparison with water and therefore keeps the modification substance in contact with the tissue area to be examined until a sufficient quantity of modification substance has been metabolized.

(57) Zusammenfassung

Es wird ein Modifikationsmaterial vorgeschlagen, welches eine Modifikationssubstanz enthält, welche die Fluoreszenz kranker Zellen oder von Bakterien verstärkt, indem sie die Produktion von Stoffwechselzwischenprodukten des Stoffwechsels verstärkt, die fluoreszieren. Ein Grundmaterial des Modifikationsmaterials ist verglichen mit Wasser formstabil und hält so die Modifikationssubstanz in Kontakt zu dem zu untersuchenden Gewebebereich, bis eine ausreichende Menge der Modifikationssubstanz verstoffwechselt ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K49/00 A61K41/00 A61K31/195 A61C17/02 A61C19/06 A61B5/00 A61N5/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K A61C A61B A61N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEUNIG, ANDREAS ET AL: "Fluorescence imaging and spectroscopy of 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX for the detection of neoplastic lesions in the oral cavity" AM. J. SURG., 1996, VOL. 172, NO. 6, PAGE(S) 674-677, XP002120195 abstract figures 1-3 paragraph 'DISCUSSION! <div style="text-align: center;">--- -/--</div>	1-18
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*&* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">10 March 2000</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">31.03.00</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center;">Dullaart, A</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP 99/03778

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>LEUNIG A. ET AL: "PHOTODYNAMISCHE DIAGNOSTIK VON NEOPLASIEN DER MUNDHÖHLE NACH LOKALER APPLIKATION VON 5-AMINOLÄVULINSÄURE"</p> <p>LARYNGO- RHINO- OTOLOGIE, 1996, VOL. 75, NO. 8, PAGE(S) 459-464, XP002120196</p> <p>abstract</p> <p>figures 1,2</p> <p>table 2</p> <p>page 461, right-hand column, last paragraph -page 462</p> <p>page 463, right-hand column</p> <p>---</p>	1-18, 24-29
X	<p>VONARX V ET AL: "Potential efficacy of a delta 5-aminolevulinic acid bioadhesive gel formulation for the photodynamic treatment of lesions of the gastrointestinal tract in mice."</p> <p>J PHARM PHARMACOL, JUL 1997, VOL. 49, NO. 7, PAGE(S) 652-6, XP002078605</p> <p>ISSN: 0022-3573</p> <p>abstract</p> <p>paragraph 'RESULTS!'</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>MESSMANN H ET AL: "Photodynamische Diagnostik gastrointestinaler Prakanzerosen nach Sensibilisierung mit 5-Aminolavulinsäure. Eine Pilotstudie."</p> <p>DTSCH MED WOCHENSCHR, 24-4-1998, VOL. 123, NO. 17, PAGE(S) 515-21, XP002120197</p> <p>abstract</p> <p>page 516, right-hand column, line 4 - line 18</p> <p>page 518, left-hand column, line 28 - line 30</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>ROPER J.M. ET AL: "Tetrapyrrole biosynthesis in several haem-dependent anaerobic pathogens"</p> <p>REVIEWS IN MEDICAL MICROBIOLOGY, 1997, VOL. 8, NO. SUPPL. 1, PAGE(S) S13-S17, XP002120198</p> <p>abstract</p> <p>page S15, right-hand column, line 7 - line 20</p> <p>page S16, right-hand column, line 9 - last line</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/EP 99/03778

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BAUMGARTNER R ET AL: "Inhalation of 5-aminolevulinic acid: a new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer." J PHOTOCHEM PHOTOBIOLOG B, NOV 1996, VOL. 36, NO. 2, PAGE(S) 169-74, XP002120199 ISSN: 1011-1344 abstract paragraph '03.2!</p>	1-18
Y	<p>WO 94 17797 A (GEN HOSPITAL CORP) 18 August 1994 (1994-08-18) example D</p>	1-18
Y	<p>US 5 422 093 A (KENNEDY JAMES C ET AL) 6 June 1995 (1995-06-06) examples</p>	1-18
Y	<p>WO 95 07077 A (NORWEGIAN RADIUM HOSPITAL RESE ;DZIEGLEWSKA HANNA EVA (GB); GIERSK) 16 March 1995 (1995-03-16) examples</p>	1-18
Y	<p>WO 96 39188 A (UNIV KINGSTON) 12 December 1996 (1996-12-12) examples 4-10</p>	1-18
Y	<p>WO 98 09155 A (GUDMUNDSSON FREDRIK ;LARKOE OLLE (SE); JOHANSSON LEIF (SE); ROSEN) 5 March 1998 (1998-03-05) page 7</p>	1-18
Y	<p>WEBBER J ET AL: "On-line fluorescence of human tissues after oral administration of 5-aminolevulinic acid." J PHOTOCHEM PHOTOBIOLOG B, APR 1997, VOL. 38, NO. 2-3, PAGE(S) 209-14, XP002120200 ISSN: 1011-1344 abstract paragraph 'RESULTS!</p>	1-18
Y	<p>PENG Q ET AL: "5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges." CANCER, JUN 15 1997, VOL. 79, NO. 12, PAGE(S) 2282-308, XP002120201 ISSN: 0008-543X abstract figures table 1 page 2295, right-hand column -page 2296, left-hand column page 2297, right-hand column -page 2299, left-hand column page 2302, left-hand column</p>	1-18, 30-39
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/EP 99/03778

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	ACKERMANN G ET AL: "Simulations on the selectivity of 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence in vivo." J PHOTOCHEM PHOTOBIOLOG B, DEC 1998, VOL. 47, NO. 2-3, PAGE(S) 121-8, XP002120202 ISSN: 1011-1344 abstract page 122, left-hand column figures page 127	1-18
P,Y	WO 98 30242 A (DZIEGLEWSKA HANNA EVA ;GIERCKSKY KARL ERIK (NO); PENG QIAN (NO); M) 16 July 1998 (1998-07-16) examples	1-18
Y	W.E. GRANT ET AL.: "Photodynamic therapy of oral cancer: photosensitisation with systemic aminolaevulinic acid" THE LANCET, vol. 342, 17 July 1993 (1993-07-17), pages 147-148, XP002132811 LANCET LIMITED. LONDON., GB ISSN: 0140-6736 the whole document	1-18, 30-39
X	WO 95 10243 A (BIO BRUSH IND LTD ;AMRON LTD (IL); MAIRON OMRI (IL); MENDES EMANUE) 20 April 1995 (1995-04-20)	30-39
Y	page 11 claims figures	40-43
X	DE 27 25 793 A (LPA LES PROD ASSOC) 5 January 1978 (1978-01-05)	30-39
Y	claims figures	40-43
X	DE 297 05 934 U (KALTENBACH & VOIGT GMBH & CO) 5 June 1997 (1997-06-05) claims figures 1-3	30-43
X	DE 85 17 634 U (R. SIEGERT) 5 September 1985 (1985-09-05)	30-39
Y	claims examples	40-43

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/EP 99/03778

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 06456 A (LIGHT SCIENCES LIMITED PARTNER) 19 February 1998 (1998-02-19)	30-39
Y	page 4 claims figures	40-43
X	US 5 620 700 A (BERGGREN RANDALL G ET AL) 15 April 1997 (1997-04-15) figure 1 examples	19-23
X	US 5 558 518 A (BAB ITAI ET AL) 24 September 1996 (1996-09-24) figures	19-23
X	US 4 685 596 A (MATTHEIS HARLEY H) 11 August 1987 (1987-08-11) claims 4-15 figures	19-23
Y	EP 0 300 277 A (COLGATE PALMOLIVE CO) 25 January 1989 (1989-01-25) figure 1	19-23
Y	US 5 098 291 A (CURTIS JOHN P ET AL) 24 March 1992 (1992-03-24) figures	19-23
Y	US 5 033 961 A (KANDLER HAROLD J ET AL) 23 July 1991 (1991-07-23) figures	19-23
Y	FR 1 171 206 A (A. GUEGAN) 23 January 1959 (1959-01-23) figures	19-23
X	WO 98 10711 A (ALTSHULER GRIGORY BORISOVICH) 19 March 1998 (1998-03-19)	30-39
Y	figures	40-43
X	EP 0 743 029 A (CERAMOPTEC GMBH) 20 November 1996 (1996-11-20)	30-39
Y	figures claims	40-43
X	US 3 667 454 A (PRINCE LARRY W) 6 June 1972 (1972-06-06)	30-39
Y	figures claim 1	40-43
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03778

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section PQ, Week 199834 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class P34, AN 1998-396648 XP002132812 -& RU 2 101 047 C (PROKHONCHUKOV A A), 10 January 1998 (1998-01-10) abstract . . .</p> <p style="text-align: center;">---</p>	30-39
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199424 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1994-197879 XP002132813 & SU 1 792 714 A (DNEPR MED INST), 7 February 1993 (1993-02-07) abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	30-39
X	<p>DATABASE WPI Section PQ, Week 197505 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class P34, AN 1975-B2816W XP002132814 & SU 405 555 A (ALMA-ATAI MEDICAL INST), 5 July 1974 (1974-07-05) abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	30-39
X	<p>WO 93 21992 A (HARVEY WILSON ; WILSON MICHAEL (GB); INST OF DENTAL SURGERY (GB)) 11 November 1993 (1993-11-11)</p> <p style="text-align: center;">---</p>	30-39
Y	<p>examples claims</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-18, 40-43
X	<p>US 5 570 182 A (KINNEY JOHN H ET AL) 29 October 1996 (1996-10-29) figures claims</p> <p style="text-align: center;">---</p>	24-29
X	<p>EP 0 049 905 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 21 April 1982 (1982-04-21) figures claims</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	24-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/03778

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims nos. 1-18, in part
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has noted that the present international application comprises several (groups of) inventions, notably:

1. Claims nos: 1-18

Material for modifying the optical properties of cells in different manners.

1.1 Claims nos: 1-18, in part

Diagnostic material for modifying the optical properties of cells in different manners.

1.2 Claims nos: 1-18, in part

Therapeutic material for modifying the optical properties of cells in different manners.

2. Claims nos: 19-23

Device for the application of a viscous material in the oral cavity.

3. Claims nos: 24-29

Device for determining the optical properties of cells.

4. Claims nos: 30-39

Device for the therapeutic irradiation of cells.

5. Claims nos: 40-43

Device for the simultaneous diagnostic and therapeutic irradiation of cells.

Field I.2 (continued)

Claims nos : 1-18, in part

The valid patent claims nos. 1-18 relate to a product which is defined by physical parameters. In the present context the use of these parameters must be considered a lack of clarity as defined in Article 6 of the PCT. It is impossible to compare the parameters chosen by the applicant with the relevant disclosures in the prior art. This lack of clarity is such that it makes a full and meaningful search impossible.

Moreover, in the valid patent claims the active substance is characterized only by desirable peculiarities or properties, notably as a « substance modifying the optical properties (fluorescence in claim no. 12 ; absorption in claim no. 13) of the cells ».

The patent claims therefore relate to all products having this peculiarity or property, whereas the patent application in the description under the terms of Article 5 of the PCT provides support for only a limited number of such products. In the case in question the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the corresponding disclosure to such a degree that a meaningful search with respect to the entire scope of protection sought appears impossible. In addition, the patent claims also lack the clarity required under Article 6 of the PCT, since in said claims an attempt is made to define the product in terms of the result desired in each instance. This lack of clarity too is such that a meaningful search with respect to the entire scope of protection sought becomes impossible.

As a result the search was directed towards those parts of the patent claims which appear to be clear, supported or disclosed in the above-mentioned sense, i.e. the parts relating to the products which contain the substances shown in Figure 1, the substances specifically listed in the claims, as well as the general inventive concept of photodynamic therapy and diagnosis in periodontics.

Moreover, it is not clear how the determination of the optical properties of modified cells differs from the determination of optical properties of unmodified cells in the device used to determine said properties.

The applicant is reminded that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1 (e) PCT). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (Article 19 PCT) or to cases where the applicant provides new patent claims in keeping with the procedure mentioned in Chapter II of the PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03778

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9417797 A	18-08-1994	US 5368841 A AU 693088 B AU 6137594 A CA 2155833 A EP 0682517 A JP 8507755 T	29-11-1994 25-06-1998 29-08-1994 18-08-1994 22-11-1995 20-08-1996
US 5422093 A	06-06-1995	US 5234940 A US 5211938 A US 5079262 A CA 2126761 A US 5955490 A AU 674310 B AU 3883293 A CA 2133741 A WO 9320810 A EP 0634929 A NO 943774 A NZ 251284 A AU 624985 B AU 6034390 A WO 9101727 A JP 2731032 B JP 4500770 T KR 178277 B NL 9021172 T	10-08-1993 18-05-1993 07-01-1992 29-12-1994 21-09-1999 19-12-1996 18-11-1993 28-10-1993 28-10-1993 25-01-1995 01-12-1994 27-07-1993 25-06-1992 11-03-1991 21-02-1991 25-03-1998 13-02-1992 20-03-1999 01-07-1993
WO 9507077 A	16-03-1995	AU 7543794 A	27-03-1995
WO 9639188 A	12-12-1996	US 5955490 A AU 5888796 A CA 2223522 A EP 0831909 A	21-09-1999 24-12-1996 12-12-1996 01-04-1998
WO 9809155 A	05-03-1998	SE 507490 C AU 3872497 A NO 990955 A SE 9603095 A	15-06-1998 19-03-1998 26-02-1999 28-02-1998
WO 9830242 A	16-07-1998	AU 5492698 A NO 993393 A	03-08-1998 09-09-1999
WO 9510243 A	20-04-1995	AU 7931194 A	04-05-1995
DE 2725793 A	05-01-1978	CH 598801 A AT 348105 B AT 440677 A AU 508454 B AU 2646377 A BR 7704272 A FR 2356878 A GB 1550263 A IT 1085832 B JP 1315371 C JP 53028983 A JP 60040121 B SE 7707493 A US 4184196 A	12-05-1978 25-01-1979 15-06-1978 20-03-1980 04-01-1979 28-03-1978 27-01-1978 15-08-1979 28-05-1985 28-04-1986 17-03-1978 09-09-1985 31-12-1977 15-01-1980

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03778

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2725793 A		US 4195329 A	25-03-1980
DE 29705934 U	05-06-1997	IT MI980564 A	05-10-1998
		JP 10314194 A	02-12-1998
DE 8517634 U	05-09-1985	NONE	
WO 9806456 A	19-02-1998	AU 3578497 A	06-03-1998
US 5620700 A	15-04-1997	US 5783205 A	21-07-1998
		AU 8935591 A	26-05-1992
		MX 9101786 A	05-06-1992
		PT 99345 A	30-09-1992
		WO 9207555 A	14-05-1992
		ZA 9108526 A	26-08-1992
US 5558518 A	24-09-1996	IL 102776 A	12-09-1996
		DE 69323027 D	25-02-1999
		DE 69323027 T	12-08-1999
		EP 0592082 A	13-04-1994
		US 5755572 A	26-05-1998
US 4685596 A	11-08-1987	NONE	
EP 0300277 A	25-01-1989	US 4843099 A	27-06-1989
		AU 616668 B	07-11-1991
		AU 1900488 A	27-01-1989
		CA 1327530 A	08-03-1994
		DK 406288 A	21-01-1989
		JP 1052456 A	28-02-1989
		MX 166344 B	30-12-1992
		NZ 225318 A	26-09-1990
		PH 24723 A	01-10-1990
		ZA 8804950 A	28-03-1990
US 5098291 A	24-03-1992	US 4958751 A	25-09-1990
		AU 638776 B	08-07-1993
		AU 6697490 A	20-06-1991
		CA 2030424 A	19-06-1991
		EP 0437706 A	24-07-1991
		FI 906218 A	19-06-1991
		GR 90100857 A, B	12-05-1992
		JP 3261469 A	21-11-1991
		NO 300873 B	11-08-1997
		PH 27599 A	31-08-1993
		PT 96199 A	30-09-1991
		TR 26389 A	15-03-1995
		ZA 9009234 A	26-08-1992
		AT 94045 T	15-09-1993
		AU 628157 B	10-09-1992
		AU 5326790 A	18-10-1990
		CA 2014468 A	14-10-1990
		DE 69003148 D	14-10-1993
		DE 69003148 T	05-01-1994
		EP 0392483 A	17-10-1990
		FI 97442 B	13-09-1996
		GR 90100285 A, B	27-09-1991
		IE 66262 B	27-12-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03778

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5098291 A		JP 2299652 A	11-12-1990
		JP 2907939 B	21-06-1999
		NO 177664 B	24-07-1995
		NZ 233282 A	28-04-1993
		PT 93752 A, B	20-11-1990
US 5033961 A	23-07-1991	CA 2005514 A	14-06-1990
		GB 2229232 A, B	19-09-1990
FR 1171206 A	23-01-1959	NONE	
WO 9810711 A	19-03-1998	AU 7101396 A	02-04-1998
		EP 0927544 A	07-07-1999
EP 0743029 A	20-11-1996	US 5658148 A	19-08-1997
US 3667454 A	06-06-1972	NONE	
RU 2101047 C		NONE	
SU 1792714 A	07-02-1993	NONE	
SU 405555 A		NONE	
WO 9321992 A	11-11-1993	AT 159661 T	15-11-1997
		CA 2134479 A	11-11-1993
		DE 69314949 D	04-12-1997
		DE 69314949 T	26-03-1998
		EP 0637976 A	15-02-1995
		JP 8503383 T	16-04-1996
		US 5611793 A	18-03-1997
US 5570182 A	29-10-1996	NONE	
EP 0049905 A	21-04-1982	DE 3038786 A	29-04-1982

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03778

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K49/00 A61K41/00 A61K31/195 A61C17/02 A61C19/06 A61B5/00 A61N5/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K A61C A61B A61N		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LEUNIG, ANDREAS ET AL: "Fluorescence imaging and spectroscopy of 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX for the detection of neoplastic lesions in the oral cavity" AM. J. SURG., 1996, VOL. 172, NO. 6, PAGE(S) 674-677, XP002120195 Zusammenfassung Abbildungen 1-3 Absatz [DISCUSSION]	1-18
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> --- -/-- </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 10. März 2000		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 31.03.00
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Dullaart, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>LEUNIG A. ET AL: "PHOTODYNAMISCHE DIAGNOSTIK VON NEOPLASIEN DER MUNDHÖHLE NACH LOKALER APPLIKATION VON 5-AMINOLÄVULINSÄURE"</p> <p>LARYNGO- RHINO- OTOLOGIE, 1996, VOL. 75, NO. 8, PAGE(S) 459-464, XP002120196</p> <p>Zusammenfassung Abbildungen 1,2 Tabelle 2 Seite 461, rechte Spalte, letzter Absatz -Seite 462 Seite 463, rechte Spalte ---</p>	1-18, 24-29
X	<p>VONARX V ET AL: "Potential efficacy of a delta 5-aminolevulinic acid bioadhesive gel formulation for the photodynamic treatment of lesions of the gastrointestinal tract in mice."</p> <p>J PHARM PHARMACOL, JUL 1997, VOL. 49, NO. 7, PAGE(S) 652-6, XP002078605</p> <p>ISSN: 0022-3573</p> <p>Zusammenfassung Absatz [RESULTS] ---</p>	1-18
Y	<p>MESSMANN H ET AL: "Photodynamische Diagnostik gastrointestinaler Präkanzerosen nach Sensibilisierung mit 5-Aminolävulinsäure. Eine Pilotstudie."</p> <p>DTSCH MED WOCHENSCHR, 24-4-1998, VOL. 123, NO. 17, PAGE(S) 515-21, XP002120197</p> <p>Zusammenfassung Seite 516, rechte Spalte, Zeile 4 - Zeile 18 Seite 518, linke Spalte, Zeile 28 - Zeile 30 ---</p>	1-18
Y	<p>ROPER J.M. ET AL: "Tetrapyrrole biosynthesis in several haem-dependent anaerobic pathogens"</p> <p>REVIEWS IN MEDICAL MICROBIOLOGY, 1997, VOL. 8, NO. SUPPL. 1, PAGE(S) S13-S17, XP002120198</p> <p>Zusammenfassung Seite S15, rechte Spalte, Zeile 7 - Zeile 20 Seite S16, rechte Spalte, Zeile 9 - letzte Zeile ---</p>	1-18

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>BAUMGARTNER R ET AL: "Inhalation of 5-aminolevulinic acid: a new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer." J PHOTOCHM PHOTOBIOL B, NOV 1996, VOL. 36, NO. 2, PAGE(S) 169-74, XP002120199 ISSN: 1011-1344 Zusammenfassung Absatz [03.2]</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>WO 94 17797 A (GEN HOSPITAL CORP) 18. August 1994 (1994-08-18) Beispiel D</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>US 5 422 093 A (KENNEDY JAMES C ET AL) 6. Juni 1995 (1995-06-06) Beispiele</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>WO 95 07077 A (NORWEGIAN RADIUM HOSPITAL RESE ;DZIEGLEWSKA HANNA EVA (GB); GIERSK) 16. März 1995 (1995-03-16) Beispiele</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>WO 96 39188 A (UNIV KINGSTON) 12. Dezember 1996 (1996-12-12) Beispiele 4-10</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>WO 98 09155 A (GUDMUNDSSON FREDRIK ;LARKOE OLLE (SE); JOHANSSON LEIF (SE); ROSEN) 5. März 1998 (1998-03-05) Seite 7</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>WEBBER J ET AL: "On-line fluorescence of human tissues after oral administration of 5-aminolevulinic acid." J PHOTOCHM PHOTOBIOL B, APR 1997, VOL. 38, NO. 2-3, PAGE(S) 209-14, XP002120200 ISSN: 1011-1344 Zusammenfassung Absatz [RESULTS]</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>PENG Q ET AL: "5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges." CANCER, JUN 15 1997, VOL. 79, NO. 12, PAGE(S) 2282-308, XP002120201 ISSN: 0008-543X Zusammenfassung Abbildungen Tabelle 1 Seite 2295, rechte Spalte -Seite 2296, linke Spalte Seite 2297, rechte Spalte -Seite 2299, linke Spalte Seite 2302, linke Spalte</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-18, 30-39

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	ACKERMANN G ET AL: "Simulations on the selectivity of 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence in vivo." J PHOTOCHEM PHOTOBIOLOG, DEC 1998, VOL. 47, NO. 2-3, PAGE(S) 121-8, XP002120202 ISSN: 1011-1344 Zusammenfassung Seite 122, linke Spalte Abbildungen Seite 127 ---	1-18
P,Y	WO 98 30242 A (DZIEGLEWSKA HANNA EVA ;GIERCKSKY KARL ERIK (NO); PENG QIAN (NO); M) 16. Juli 1998 (1998-07-16) Beispiele ---	1-18
Y	W.E. GRANT ET AL.: "Photodynamic therapy of oral cancer: photosensitisation with systemic aminolaevulinic acid" THE LANCET, Bd. 342, 17. Juli 1993 (1993-07-17), Seiten 147-148, XP002132811 LANCET LIMITED. LONDON., GB ISSN: 0140-6736 das ganze Dokument ---	1-18, 30-39
X	WO 95 10243 A (BIO BRUSH IND LTD ;AMRON LTD (IL); MAIRON OMRI (IL); MENDES EMANUE) 20. April 1995 (1995-04-20) ---	30-39
Y	Seite 11 Ansprüche Abbildungen ---	40-43
X	DE 27 25 793 A (LPA LES PROD ASSOC) 5. Januar 1978 (1978-01-05) ---	30-39
Y	Ansprüche Abbildungen ---	40-43
X	DE 297 05 934 U (KALTENBACH & VOIGT GMBH & CO) 5. Juni 1997 (1997-06-05) Ansprüche Abbildungen 1-3 ---	30-43
X	DE 85 17 634 U (R. SIEGERT) 5. September 1985 (1985-09-05) ---	30-39
Y	Ansprüche Beispiele ---	40-43

	-/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03778

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 06456 A (LIGHT SCIENCES LIMITED PARTNER) 19. Februar 1998 (1998-02-19)	30-39
Y	Seite 4 Ansprüche Abbildungen	40-43
X	US 5 620 700 A (BERGGREN RANDALL G ET AL) 15. April 1997 (1997-04-15) Abbildung 1 Beispiele	19-23
X	US 5 558 518 A (BAB ITAI ET AL) 24. September 1996 (1996-09-24) Abbildungen	19-23
X	US 4 685 596 A (MATTHEIS HARLEY H) 11. August 1987 (1987-08-11) Ansprüche 4-15 Abbildungen	19-23
Y	EP 0 300 277 A (COLGATE PALMOLIVE CO) 25. Januar 1989 (1989-01-25) Abbildung 1	19-23
Y	US 5 098 291 A (CURTIS JOHN P ET AL) 24. März 1992 (1992-03-24) Abbildungen	19-23
Y	US 5 033 961 A (KANDLER HAROLD J ET AL) 23. Juli 1991 (1991-07-23) Abbildungen	19-23
Y	FR 1 171 206 A (A. GUEGAN) 23. Januar 1959 (1959-01-23) Abbildungen	19-23
X	WO 98 10711 A (ALTSHULER GRIGORY BORISOVICH) 19. März 1998 (1998-03-19)	30-39
Y	Abbildungen	40-43
X	EP 0 743 029 A (CERAMOPTEC GMBH) 20. November 1996 (1996-11-20)	30-39
Y	Abbildungen Ansprüche	40-43
X	US 3 667 454 A (PRINCE LARRY W) 6. Juni 1972 (1972-06-06)	30-39
Y	Abbildungen Anspruch 1	40-43

	---/---	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03778

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section PQ, Week 199834 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class P34, AN 1998-396648 XP002132812 -& RU 2 101 047 C (PROKHONCHUKOV A A), 10. Januar 1998 (1998-01-10) Zusammenfassung ---</p>	30-39
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199424 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1994-197879 XP002132813 & SU 1 792 714 A (DNEPR MED INST), 7. Februar 1993 (1993-02-07) Zusammenfassung ---</p>	30-39
X	<p>DATABASE WPI Section PQ, Week 197505 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class P34, AN 1975-B2816W XP002132814 & SU 405 555 A (ALMA-ATAI MEDICAL INST), 5. Juli 1974 (1974-07-05) Zusammenfassung ---</p>	30-39
X	<p>WO 93 21992 A (HARVEY WILSON ;WILSON MICHAEL (GB); INST OF DENTAL SURGERY (GB)) 11. November 1993 (1993-11-11)</p>	30-39
Y	<p>Beispiele Ansprüche ---</p>	1-18, 40-43
X	<p>US 5 570 182 A (KINNEY JOHN H ET AL) 29. Oktober 1996 (1996-10-29) Abbildungen Ansprüche ---</p>	24-29
X	<p>EP 0 049 905 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 21. April 1982 (1982-04-21) Abbildungen Ansprüche -----</p>	24-29

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/ 03778

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. **1-18 TEILWEISE**
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-18

Material zur unterschiedlichen Modifizierung der optischen Eigenschaften von Zellen

1.1. Ansprüche: 1-18 teilweise

Diagnostisches Material zur unterschiedlichen Modifizierung der optischen Eigenschaften von Zellen.

1.2. Ansprüche: 1-18 teilweise

Therapeutisches Material zur unterschiedlichen Modifizierung der optischen Eigenschaften von Zellen

2. Ansprüche: 19-23

Gerät zum Applizieren eines viskösen Materials in der Mundhöhle.

3. Ansprüche: 24-29

Gerät zum Bestimmen der optischen Eigenschaften von Zellen

4. Ansprüche: 30-39

Gerät zum therapeutischen Bestrahlen von Zellen

5. Ansprüche: 40-43

Gerät zur gleichzeitigen diagnostischen und therapeutischen Bestrahlung von Zellen.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-18 in part

Die geltenden Patentansprüche 1-18 sind auf ein Produkt, das mittels physischer Parameter definiert wird, zu beziehen. Die Verwendung dieser Parameter muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, die vom Anmelder gewählten Parameter mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht.

Außerdem wird in den geltenden Patentansprüchen die aktive Substanz lediglich charakterisiert durch erstrebenswerte Eigenheiten oder Eigenschaften, nämlich "eine die optischen Eigenschaften (Fluoreszenz in Anspruch 12; Absorption in Anspruch 13) der Zellen modifizierende Substanz".

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte die in Figur 1 genannte Substanzen enthalten, sowie auf die in den Ansprüchen spezifisch genannte Substanzen, und auf den allgemeinen Erfindungsgedanke der photodynamischen Therapie und Diagnose in der Parodontologie.

Im übrigen ist nicht klar wie sich die Bestimmung der optischen Eigenschaften von modifizierten Zellen von der von nicht-modifizierten Zellen im Bestimmungsgerät unterscheidet.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In' tionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03778

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9417797 A	18-08-1994	US 5368841 A	29-11-1994
		AU 693088 B	25-06-1998
		AU 6137594 A	29-08-1994
		CA 2155833 A	18-08-1994
		EP 0682517 A	22-11-1995
		JP 8507755 T	20-08-1996
US 5422093 A	06-06-1995	US 5234940 A	10-08-1993
		US 5211938 A	18-05-1993
		US 5079262 A	07-01-1992
		CA 2126761 A	29-12-1994
		US 5955490 A	21-09-1999
		AU 674310 B	19-12-1996
		AU 3883293 A	18-11-1993
		CA 2133741 A	28-10-1993
		WO 9320810 A	28-10-1993
		EP 0634929 A	25-01-1995
		NO 943774 A	01-12-1994
		NZ 251284 A	27-07-1993
		AU 624985 B	25-06-1992
		AU 6034390 A	11-03-1991
		WO 9101727 A	21-02-1991
		JP 2731032 B	25-03-1998
		JP 4500770 T	13-02-1992
		KR 178277 B	20-03-1999
		NL 9021172 T	01-07-1993
WO 9507077 A	16-03-1995	AU 7543794 A	27-03-1995
WO 9639188 A	12-12-1996	US 5955490 A	21-09-1999
		AU 5888796 A	24-12-1996
		CA 2223522 A	12-12-1996
		EP 0831909 A	01-04-1998
WO 9809155 A	05-03-1998	SE 507490 C	15-06-1998
		AU 3872497 A	19-03-1998
		NO 990955 A	26-02-1999
		SE 9603095 A	28-02-1998
WO 9830242 A	16-07-1998	AU 5492698 A	03-08-1998
		NO 993393 A	09-09-1999
WO 9510243 A	20-04-1995	AU 7931194 A	04-05-1995
DE 2725793 A	05-01-1978	CH 598801 A	12-05-1978
		AT 348105 B	25-01-1979
		AT 440677 A	15-06-1978
		AU 508454 B	20-03-1980
		AU 2646377 A	04-01-1979
		BR 7704272 A	28-03-1978
		FR 2356878 A	27-01-1978
		GB 1550263 A	15-08-1979
		IT 1085832 B	28-05-1985
		JP 1315371 C	28-04-1986
		JP 53028983 A	17-03-1978
		JP 60040121 B	09-09-1985
		SE 7707493 A	31-12-1977
		US 4184196 A	15-01-1980

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03778

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2725793 A		US 4195329 A	25-03-1980
DE 29705934 U	05-06-1997	IT MI980564 A	05-10-1998
		JP 10314194 A	02-12-1998
DE 8517634 U	05-09-1985	KEINE	
WO 9806456 A	19-02-1998	AU 3578497 A	06-03-1998
US 5620700 A	15-04-1997	US 5783205 A	21-07-1998
		AU 8935591 A	26-05-1992
		MX 9101786 A	05-06-1992
		PT 99345 A	30-09-1992
		WO 9207555 A	14-05-1992
		ZA 9108526 A	26-08-1992
US 5558518 A	24-09-1996	IL 102776 A	12-09-1996
		DE 69323027 D	25-02-1999
		DE 69323027 T	12-08-1999
		EP 0592082 A	13-04-1994
		US 5755572 A	26-05-1998
US 4685596 A	11-08-1987	KEINE	
EP 0300277 A	25-01-1989	US 4843099 A	27-06-1989
		AU 616668 B	07-11-1991
		AU 1900488 A	27-01-1989
		CA 1327530 A	08-03-1994
		DK 406288 A	21-01-1989
		JP 1052456 A	28-02-1989
		MX 166344 B	30-12-1992
		NZ 225318 A	26-09-1990
		PH 24723 A	01-10-1990
		ZA 8804950 A	28-03-1990
US 5098291 A	24-03-1992	US 4958751 A	25-09-1990
		AU 638776 B	08-07-1993
		AU 6697490 A	20-06-1991
		CA 2030424 A	19-06-1991
		EP 0437706 A	24-07-1991
		FI 906218 A	19-06-1991
		GR 90100857 A, B	12-05-1992
		JP 3261469 A	21-11-1991
		NO 300873 B	11-08-1997
		PH 27599 A	31-08-1993
		PT 96199 A	30-09-1991
		TR 26389 A	15-03-1995
		ZA 9009234 A	26-08-1992
		AT 94045 T	15-09-1993
		AU 628157 B	10-09-1992
		AU 5326790 A	18-10-1990
		CA 2014468 A	14-10-1990
		DE 69003148 D	14-10-1993
		DE 69003148 T	05-01-1994
		EP 0392483 A	17-10-1990
		FI 97442 B	13-09-1996
		GR 90100285 A, B	27-09-1991
		IE 66262 B	27-12-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03778

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5098291 A		JP 2299652 A	11-12-1990
		JP 2907939 B	21-06-1999
		NO 177664 B	24-07-1995
		NZ 233282 A	28-04-1993
		PT 93752 A,B	20-11-1990
US 5033961 A	23-07-1991	CA 2005514 A	14-06-1990
		GB 2229232 A,B	19-09-1990
FR 1171206 A	23-01-1959	KEINE	
WO 9810711 A	19-03-1998	AU 7101396 A	02-04-1998
		EP 0927544 A	07-07-1999
EP 0743029 A	20-11-1996	US 5658148 A	19-08-1997
US 3667454 A	06-06-1972	KEINE	
RU 2101047 C		KEINE	
SU 1792714 A	07-02-1993	KEINE	
SU 405555 A		KEINE	
WO 9321992 A	11-11-1993	AT 159661 T	15-11-1997
		CA 2134479 A	11-11-1993
		DE 69314949 D	04-12-1997
		DE 69314949 T	26-03-1998
		EP 0637976 A	15-02-1995
		JP 8503383 T	16-04-1996
		US 5611793 A	18-03-1997
US 5570182 A	29-10-1996	KEINE	
EP 0049905 A	21-04-1982	DE 3038786 A	29-04-1982